

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### Симбікорт Турбухалер (Symbicort®Turbuhaler®)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 інгаляція (1 доза) містить: 320 мкг будесоніду мікронізованого;  
9,0 мкг формотеролу fumarату дигідрату;  
*допоміжна речовина:* лактоза, моногідрат.

**Лікарська форма.** Порошок для інгаляцій, дозований.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*інгалятор:* дозатор червоного кольору, що обертається. На дозаторі, що обертається, витиснений код Брайля. Кришка білого кольору. В середині кришки знаходяться п'ять ребер. У вікні індикатора дозування видно цифру 60. Насадка має чотири стержні і може обертатися.  
*Вміст:* Вміст від білого до майже білого кольору, переважно у формі округлих гранул.

**Фармакотерапевтична група.** Адренергічні засоби в комбінації з кортикостероїдами або іншими препаратами, за винятком антихолінергічних засобів. Формотерол та будесонід.  
Код АТХ R03A K07.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізми дії та фармакодинамічні ефекти*

До складу лікарського засобу Симбікорт Турбухалер входять формотерол та будесонід, що мають різний механізм дії та проявляють адитивний ефект щодо зниження частоти загострень бронхіальної астми. Механізми дії обох сполук відповідно розглянуто нижче.

*Будесонід*

Будесонід – це глюкокортикостероїд, що при інгаляції чинить дозозалежну протизапальну дію у дихальних шляхах, призводячи до зменшення симптомів та зниження частоти загострень бронхіальної астми. Інгаляційний будесонід спричиняє менш виражені побічні реакції, ніж системні кортикостероїди. Точний механізм, що відповідає за протизапальний ефект глюкокортикостероїдів, невідомий.

*Формотерол*

Формотерол – це селективний  $\beta_2$ -адренергічний агоніст, що при інгаляційному застосуванні призводить до швидкої та довготривалої релаксації гладкої мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхорозширювальний ефект є дозозалежним, лікарський засіб починає діяти протягом 1–3 хвилин. Тривалість дії становить щонайменше 12 годин після одноразової дози.

*Клінічна ефективність та безпека*

*Бронхіальна астма*

Клінічні дослідження за участю дорослих пацієнтів показали, що додавання формотеролу до будесоніду полегшувало симптоми бронхіальної астми і покращувало функцію легень та знижувало частоту загострень. У двох дослідженнях тривалістю 12 тижнів вплив фіксованої комбінації будесонід/формотерол на функцію легень був таким самим, як і вплив вільної комбінації будесоніду та формотеролу, і був кращим, ніж при застосуванні будесоніду як монотерапії. Всі групи лікування використовували агоністи  $\beta_2$ -адренорецепторів короткої дії в міру необхідності. Ознак послаблення антиастматичного ефекту з часом виявлено не було.

Було проведено два 12-тижневі дослідження за участю педіатричних пацієнтів, в яких 265 осіб віком 6–11 років отримували лікування підтримуючими дозами будесоніду/формотеролу (2 інгаляції по 80 мкг/4,5 мкг/інгаляцію два рази на добу) та агоністом  $\beta_2$ -адренорецепторів короткої дії в міру необхідності. В обох дослідженнях спостерігалось покращення функції

легень і лікування переносилося належним чином порівняно із застосуванням відповідної дози будесоніду як монотерапії.

### *ХОЗЛ*

У двох 12-місячних дослідженнях оцінювали вплив лікарського засобу на функцію легень та частоту загострень (які визначали за кількістю курсів пероральних стероїдів та/або курсу антибіотиків та/або госпіталізацій) у пацієнтів із помірним або тяжким ХОЗЛ. Критерієм включення до обох досліджень було значення  $ОФВ_1$  до застосування бронходилататора < 50 % прогнозованої норми. Медіана  $ОФВ_1$  після застосування бронходилататора на момент включення у дослідження становила 42 % від прогнозованої норми.

Середня кількість загострень на рік (як визначено вище) значно знизилася у групі застосування будесоніду/формотеролу порівняно з монотерапією формотеролом чи плацебо (середня частота 1,4 порівняно із 1,8–1,9 у групі застосування плацебо/формотеролу). Середня кількість днів прийому пероральних кортикостероїдів/пацієнта протягом 12 місяців була дещо знижена у групі застосування будесоніду/формотеролу (7–8 днів/пацієнта/рік порівняно з 11–12 і 9–12 днями у групах застосування плацебо і формотеролу відповідно). Щодо змін параметрів легеневої функції, таких як, наприклад,  $ОФВ_1$ , лікування будесонідом/формотеролом не було більш ефективним, ніж лікування одним тільки формотеролом.

### *Фармакокінетика.*

#### *Всмоктування*

Комбінація фіксованих доз будесоніду і формотеролу та відповідні монопрепарати виявилися біоеквівалентними з огляду на системні експозиції будесоніду та формотеролу. Незважаючи на це, після застосування комбінації фіксованих доз спостерігалось невелике зростання пригнічення секреції кортизолу порівняно із застосуванням лікарських засобів окремо. Різниця була визнана незначущою з огляду на клінічну безпеку.

Доказів фармакокінетичної взаємодії будесоніду з формотеролом не було.

Фармакокінетичні показники відповідних речовин були подібними після застосування будесоніду та формотеролу як монопрепаратів та у складі комбінації фіксованих доз. Після застосування комбінованого лікарського засобу, АUC будесоніду, швидкість всмоктування та максимальна концентрація в плазмі були дещо більшими. Максимальна плазматична концентрація формотеролу після застосування фіксованої комбінації була подібною до такої після застосування монопрепарату. Інгаляційний будесонід швидко всмоктується; плазматична концентрація досягає максимуму протягом 30 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середня легенева депозиція будесоніду після інгаляції через порошковий інгалятор коливалася від 32 % до 44 % доставленої дози. Системна біодоступність становить приблизно 49 % доставленої дози. У дітей віком 6–16 років легенева депозиція коливається в тому ж інтервалі, що й у дорослих при тих самих дозах. Відповідні концентрації у плазмі крові не визначалися.

Інгаляційний формотерол швидко всмоктується; плазматична концентрація досягає максимуму протягом 10 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середня легенева депозиція формотеролу після інгаляції через порошковий інгалятор коливалася від 28 % до 49 % доставленої дози. Системна біодоступність становить приблизно 61 % доставленої дози.

#### *Розподіл і метаболізм*

З білками плазми крові зв'язується приблизно 50 % формотеролу та 90 % будесоніду. Об'єм розподілу формотеролу становить приблизно 4 л/кг, будесоніду – 3 л/кг. Формотерол інактивується шляхом реакцій кон'югації (утворюються активні О-деметильовані та деформільовані метаболіти, але вони наявні переважно у вигляді інактивованих кон'югатів). Будесонід зазнає значної (приблизно до 90 %) біотрансформації при першому проходженні через печінку з утворенням метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6- $\beta$ -гідрокси-будесоніду та 16- $\alpha$ -гідрокси-преднізолону, не перевищує 1 % аналогічної активності будесоніду. Ознак метаболічної взаємодії або реакцій заміщення між формотеролом та будесонідом немає.

### *Виведення*

Переважна частина дози формотеролу зазнає печінкового метаболізму та в подальшому виводиться нирками. Після інгаляції 8–13 % введеної дози формотеролу виводиться у незміненому вигляді з сечею.

Формотерол має високий системний кліренс (приблизно 1,4 л/хв), його термінальний період напіввиведення становить у середньому 17 годин.

Будесонід метаболізується переважно за допомогою ферменту CYP3A4. Метаболіти будесоніду виводяться з сечею у незміненій або у кон'югованій формі. У сечі визначається лише незначна кількість незміненого будесоніду. Будесонід має високий системний кліренс (приблизно 1,2 л/хв), період його напіввиведення з плазми крові після внутрішньовенного введення становить приблизно 4 години.

Фармакокінетика будесоніду або формотеролу у дітей і пацієнтів із нирковою недостатністю невідома. У пацієнтів із хворобами печінки експозиція будесоніду та формотеролу у крові може бути підвищена.

### *Лінійність/нелінійність*

Системна експозиція будесоніду та формотеролу лінійно корелює із застосованою дозою.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

#### *Бронхіальна астма*

Симбікорт Турбухалер, 320 мкг/9,0 мкг, призначають дорослим та дітям віком від 12 років для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованої терапії (інгаляційного кортикостероїду та агоніста  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії):

- якщо їхній стан недостатньо контролюється за допомогою інгаляційних кортикостероїдів та швидкодіючих агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів, що застосовуються у разі потреби, або
- якщо їхній стан належно контролюється інгаляційними кортикостероїдами та агоністами  $\beta_2$ -адренорецепторів тривалої дії.

#### *Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)*

Симбікорт Турбухалер призначають для симптоматичного лікування дорослим пацієнтам віком від 18 років із ХОЗЛ з об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) < 70 % прогнозованої норми (після застосування бронходилататора) та наявністю в анамнезі загострень, незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами.

### ***Противоказання.***

Підвищена чутливість до діючих або допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад» (лактоза, яка містить невелику кількість білків молока).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Фармакокінетичні взаємодії*

Рівні будесоніду в плазмі крові можуть помітно зростати при супутньому застосуванні лікарського засобу з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад з кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та інгібіторами протеази ВІЛ), тому одночасного застосування цих лікарських засобів слід уникати. Якщо це неможливо, інтервал між застосуванням інгібітора та будесоніду має бути якомога довшим (див. розділ «Особливості застосування»).

Потужний інгібітор CYP3A4 кетоконазол, який застосовували в дозі 200 мг 1 раз на добу, підвищував концентрацію перорального будесоніду у плазмі крові (3 мг як одноразова доза) у середньому в 6 разів при їх одночасному застосуванні. При застосуванні кетоконазолу через 12 годин після будесоніду концентрація будесоніду підвищувалася у середньому в 3 рази, що вказує на те, що роздільне застосування лікарських засобів з певним інтервалом може знизити зростання концентрації будесоніду у плазмі крові. Обмежені дані стосовно цієї взаємодії при застосуванні високих доз інгаляційного будесоніду показують, що у разі одночасного

застосування ітраконазолу в дозі 200 мг 1 раз на добу та інгаляційного будесоніду (1000 мкг як одноразова доза) плазмові рівні будесоніду можуть помітно підвищуватися (в середньому в чотири рази).

#### *Фармакодинамічні взаємодії*

$\beta$ -адреноблокатори можуть послаблювати або пригнічувати дію формотеролу. Тому Симбікорт Турбухалер не слід застосовувати разом із  $\beta$ -адреноблокаторами (в тому числі краплями для очей), якщо для цього немає вагомих причин.

При супутньому застосуванні хінідину, дизопірамідру, прокаїнамідру, фенотіазинів, антигістамінів (терфенадину), а також трициклічних антидепресантів може подовжуватися QTc-інтервал та зростати ризик шлуночкових аритмій.

Крім того, L-допа, L-тироксин, окситоцин та алкоголь можуть порушувати серцеву переносимість  $\beta_2$ -симпатоміметиків.

Супутнє застосування інгібіторів моноаміноксидази, в тому числі лікарських засобів із подібними властивостями, таких як фуразолідон та прокарбазин, може провокувати гіпертонічні реакції.

Пацієнтам, які отримують супутню анестезію за допомогою галогенізованих вуглеводнів, загрожує підвищений ризик розвитку аритмій.

Одночасне застосування інших  $\beta$ -адренергічних або антихолінергічних лікарських засобів може мати потенційно адитивний бронхолітичний ефект.

Гіпокаліємія може збільшувати схильність до аритмії у пацієнтів, які застосовують глікозиди наперстянки.

Взаємодії будесоніду та формотеролу з будь-якими іншими лікарськими засобами, що застосовуються для лікування бронхіальної астми, не спостерігалося.

*Діти.* Дослідження лікарської взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

#### **Особливості застосування.**

У разі необхідності припинення лікування рекомендується поступово зменшувати дозу, а не різко відмінити терапію.

Пацієнт повинен звернутися до лікаря, якщо вважає лікування неефективним або коли було перевищено максимальну рекомендовану добову дозу лікарського засобу Симбікорт Турбухалер (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частіше застосування бронходилататорів негайної дії вказує на погіршення стану пацієнта та необхідність перегляду лікування бронхіальної астми. Раптове та прогресуюче погіршення контролю над бронхіальною астмою або ХОЗЛ є потенційно загрозованим для життя, тому пацієнту слід терміново пройти медичне обстеження. У таких випадках потрібно розглянути необхідність посилення терапії кортикостероїдами, наприклад, призначити курс пероральних кортикостероїдів або лікування антибіотиками, якщо присутня бактеріальна інфекція.

Слід порадити пацієнту завжди мати при собі інгалятор «швидкої допомоги».

Пацієнтам слід нагадати про необхідність продовжувати підтримуюче застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер відповідно до призначення, навіть при відсутності у них симптомів.

Після досягнення контролю над симптомами бронхіальної астми можна розглянути питання про поступове зменшення дози лікарського засобу Симбікорт Турбухалер. При цьому важливо, щоб пацієнт проходив регулярний огляд. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу лікарського засобу Симбікорт Турбухалер (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам не слід розпочинати прийом лікарського засобу Симбікорт Турбухалер в період загострення, гострого або значного погіршення перебігу бронхіальної астми.

У період застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер можуть виникати серйозні побічні реакції, пов'язані з бронхіальною астмою, або загострення захворювання. Пацієнтам слід продовжувати лікування і звернутися до лікаря, якщо симптоми бронхіальної астми не минають або посилюються після початку терапії лікарським засобом Симбікорт Турбухалер.

Немає даних клінічних досліджень щодо застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер пацієнтам із ХОЗЛ зі значенням  $ОФВ_1$  до застосування бронходилататора  $> 50\%$  прогнозованої норми та з  $ОФВ_1$  після застосування бронходилататора  $< 70\%$  прогнозованої норми (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Як і при будь-якій іншій інгаляційній терапії, можливе виникнення парадоксального бронхоспазму з негайним посиленням хрипів та появою задишки після прийому дози лікарського засобу. Якщо у пацієнта розвивається парадоксальний бронхоспазм, слід негайно припинити застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер, оцінити стан пацієнта та у разі потреби розпочати альтернативну терапію. Парадоксальний бронхоспазм, лікування якого слід розпочати одразу ж, реагує на застосування швидкодіючого інгаляційного бронходилататора (див. розділ «Побічні реакції»).

Системні ефекти можуть виникати при інгаляційному застосуванні всіх кортикостероїдів, особливо у високих дозах та протягом тривалого періоду лікування. Ймовірність виникнення таких ефектів набагато менша при застосуванні інгаляційних форм кортикостероїдів порівняно з пероральними. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз, затримку росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, катаракту і глаукому та рідше – психологічні порушення або зміну поведінки, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, тривожність, депресію або агресію (особливо у дітей) (див. розділ «Побічні реакції»).

Можливий вплив на мінеральну щільність кісток потрібно враховувати, особливо у пацієнтів, які застосовують високі дози протягом тривалого періоду часу, що є додатковим фактором ризику остеопорозу. У довготривалих дослідженнях інгаляційного будесоніду при середній добовій дозі 400 мкг (відміряна доза) у дітей або 800 мкг (відміряна доза) у дорослих не було помічено значного впливу на мінеральну щільність кісток. Інформація щодо впливу лікарського засобу Симбікорт Турбухалер у вищих дозах відсутня.

Якщо є підстави вважати, що на тлі попередньої терапії стероїдами системної дії було порушено функцію надниркових залоз, слід вжити застережних заходів при переведенні пацієнтів на лікування лікарським засобом Симбікорт Турбухалер.

Переваги інгаляційної терапії будесонідом, як правило, зводять до мінімуму необхідність прийому пероральних стероїдів, але пацієнтам, які попередньо застосовували пероральні стероїди, протягом значного часу може все ще загрожувати порушення функцій надниркових залоз. Відновлення стану пацієнтів після припинення прийому пероральних стероїдів може зайняти значну кількість часу, і отже, пацієнти, які попередньо застосовували пероральні стероїди і були переведені на лікування інгаляційним будесонідом, через порушення функцій надниркових залоз можуть залишатися у групі ризику протягом значного періоду часу. При таких обставинах функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи слід контролювати регулярно.

Тривале лікування високими дозами інгаляційних кортикостероїдів, особливо у разі застосування більш високих доз, ніж були рекомендовані, може призвести також до клінічно значущого пригнічення функції надниркових залоз. Тому необхідно передбачити додаткове застосування системних стероїдів у періоди стресу (наприклад, під час тяжких інфекційних захворювань) або запланованого хірургічного втручання. Швидке зниження дози стероїдів може спричинити розвиток гострого адреналового кризу. Симптоми та ознаки, які можуть спостерігатися під час гострого адреналового кризу, можуть бути дещо нечіткими, але можуть включати анорексію, біль у животі, втрату маси тіла, підвищену втомлюваність, головний біль, нудоту, блювання, зниження рівня свідомості, судоми, артеріальну гіпотензію і гіпоглікемію.

Не можна різко припиняти лікування додатковими системними стероїдами або інгаляційним будесонідом.

Під час переходу з терапії пероральними стероїдами на застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер, як правило, спостерігатиметься більш низький системний вплив стероїдів і це може призвести до виникнення симптомів алергії або симптомів артриту, таких як риніт, екзема та біль у м'язах і суглобах. У разі розвитку цих станів необхідно розпочати специфічне лікування. Як правило, недостатність дії глюкокортикостероїдів слід запідозрити, якщо у рідкісних випадках виникають такі симптоми, як підвищена втомлюваність, головний

біль, нудота і блювання. У таких випадках іноді необхідним є тимчасове збільшення дози пероральних глюкокортикостероїдів.

Щоб зменшити ризик розвитку орофарингеального кандидозу (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнта необхідно проінструктувати полоскати рот водою після застосування кожної підтримуючої дози.

Слід уникати супутнього застосування ітраконазолу, ритонавіру або інших потужних інгібіторів СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо це неможливо, інтервал часу між застосуванням взаємодіючих лікарських засобів має бути якомога довшим.

З обережністю слід застосовувати Симбікорт Турбухалер пацієнтам з тиреотоксикозом, феохромоцитомою, цукровим діабетом, нелікованою гіпокаліємією, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, ідіопатичним підклапанним аортальним стенозом, тяжкою артеріальною гіпертензією, аневризмою чи іншими тяжкими серцевими хворобами, такими як ішемічна хвороба серця, тахіаритмія або тяжка серцева недостатність.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із подовженням інтервалу QTc. Формотерол може спричинити подовження інтервалу QTc.

Слід переглянути потребу у застосуванні інгаляційних кортикостероїдів та їхню дозу пацієнтам із туберкульозом легень в активній чи неактивній формі, грибковими чи вірусними інфекціями дихальних шляхів.

При застосуванні агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів у високих дозах можливий розвиток потенційно серйозної гіпокаліємії. При сумісному лікуванні агоністами  $\beta_2$ -адренорецепторів і лікарськими засобами, які можуть спричинити гіпокаліємію або посилювати гіпокаліємічний ефект (наприклад, похідні ксантину, стероїди та діуретики), можливе посилення гіпокаліємічного ефекту агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів. Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам із нестабільною бронхіальною астмою при застосуванні різноманітних бронходилататорів негайної дії, при гострій тяжкій бронхіальній астмі, оскільки ризик розвитку гіпокаліємії посилюється на тлі гіпоксії та інших станів, що збільшують вірогідність розвитку такого ускладнення, як гіпокаліємія. У таких випадках рекомендовано контролювати рівні калію у сироватці крові.

Як і при застосуванні інших агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів, у хворих на цукровий діабет слід додатково контролювати рівні глюкози у крові.

При системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі порушення зору. При наявності у пацієнта таких симптомів, як розмитість зору або інших порушень зору, слід звернутися за консультацією до офтальмолога для оцінки можливих причин, серед яких можуть бути катаракта, глаукома або рідкісні хвороби, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХ), про що повідомлялося після системного або місцевого застосування кортикостероїдів.

Симбікорт Турбухалер містить лактози моногідрат (< 1 мг/інгаляцію). Зазвичай така кількість не спричиняє проблем у пацієнтів, які не переносять лактозу. Ця допоміжна речовина містить невелику кількість молочних білків, що можуть спричинити алергічні реакції.

### *Пневмонія у пацієнтів з ХОЗЛ*

У пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували інгаляційні кортикостероїди, спостерігалася підвищена частота пневмонії, включаючи випадки пневмонії, які потребували госпіталізації. Існують деякі дані щодо підвищеного ризику виникнення пневмонії при збільшенні дози стероїдів, але це не було продемонстровано достовірно в усіх дослідженнях.

Переконливих клінічних доказів наявності відмінностей за величиною ризику розвитку пневмонії між лікарськими засобами інгаляційних кортикостероїдів немає.

Лікарям слід залишатися уважними щодо можливого розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ, оскільки клінічні ознаки таких інфекцій збігаються із симптомами загострення ХОЗЛ.

Фактори ризику розвитку пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ включають куріння, літній вік, низький індекс маси тіла (ІМТ) і тяжкий перебіг ХОЗЛ.

Рекомендовано регулярно контролювати ріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди. У разі уповільнення їхнього росту слід переглянути терапію з метою зниження дози інгаляційного кортикостероїду до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль симптомів бронхіальної астми, якщо це можливо. Користь від застосування кортикостероїдів та можливий ризик уповільнення росту слід ретельно зіставити. Крім того, можливо, доцільно направити пацієнта на обстеження до дитячого фахівця з респіраторних захворювань.

З огляду на обмежені дані довготривалих досліджень щодо лікування глюкокортикоїдами, можна припустити, що більшість дітей і підлітків, які отримують терапію інгаляційним будесонідом, зрештою досягнуть нормальних для дорослих показників росту. Однак спостерігалось початкове незначне і тимчасове зниження темпів росту (приблизно на 1 см). Зазвичай така затримка відзначається у перший рік лікування.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

#### *Вагітність*

Не існує клінічних даних щодо застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер або супутньої терапії формотеролом та будесонідом у період вагітності. Дані, отримані у ході дослідження впливу цієї комбінації на ембріофетальний розвиток щурів, не виявили жодних ознак будь-якого додаткового ефекту у разі застосування комбінації.

Достатніх даних щодо застосування формотеролу вагітним жінкам не існує. При проведенні досліджень репродуктивної функції у тварин формотерол спричиняв розвиток небажаних ефектів при застосуванні дуже високих системних доз.

Дані, одержані під час приблизно 2000 вагітностей, не виявили будь-якого підвищення тератогенного ризику, пов'язаного із застосуванням інгаляційного будесоніду. Дослідження на тваринах продемонстрували, що глюкокортикостероїди можуть спричинити вроджені вади розвитку. Проте ці дані, ймовірно, не вважаються значущими для людей при застосуванні препарату в рекомендованих дозах.

У ході досліджень на тваринах також було виявлено, що застосування глюкокортикоїдів у період вагітності у високих дозах підвищувало ризики затримки внутрішньоутробного росту, розвитку серцево-судинних захворювань у дорослих тварин та призводило до постійних змін у щільності рецепторів до глюкокортикоїдів, метаболізмі та профілі нейромедіаторів у разі застосування препаратів у діапазоні доз, які були нижчими за тератогенні дози.

Під час вагітності Симбікорт Турбухалер можна застосовувати тільки у разі, якщо користь від лікування переважає потенційні ризики. Потрібно застосовувати найменшу ефективну дозу будесоніду, що забезпечує належний контроль симптомів бронхіальної астми.

#### *Годування груддю*

Будесонід проникає у грудне молоко. Однак при прийомі лікарського засобу у терапевтичних дозах впливу на немовля не очікується. Невідомо, чи проникає формотерол у грудне молоко людини.

У щурів невеликі кількості формотеролу були виявлені у материнському молоці. Питання про застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер жінкам, які годують груддю, слід розглядати лише у разі, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для дитини.

#### *Фертильність*

Даних щодо потенційного впливу будесоніду на фертильність немає. У ході проведення досліджень впливу формотеролу на репродуктивну функцію тварин було виявлено дещо знижений рівень фертильності у самців щурів при високій системній експозиції.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Симбікорт Турбухалер не впливає або незначним чином впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

Шлях введення – інгаляційний.

### *Дозування*

#### *Бронхіальна астма*

Симбікорт Турбухалер не призначають для початкового лікування бронхіальної астми. Дози компонентів лікарського засобу Симбікорт Турбухалер підбирають індивідуально, і їх необхідно коригувати відповідно до тяжкості захворювання. Це потрібно враховувати не лише на початку застосування комбінованих лікарських засобів, але також і при корекції підтримуючої дози. Якщо пацієнту потрібна комбінація доз, що відрізняється від наявних у комбінованому інгаляторі, слід призначити відповідні дози агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів та/або кортикостероїдів в окремих інгаляторах.

#### *Рекомендовані дози*

*Дорослі (віком від 18 років):* 1 інгаляція двічі на добу. Деяким пацієнтам може бути потрібно до 2 інгаляцій двічі на добу.

*Підлітки (віком 12–17 років):* 1 інгаляція двічі на добу.

Пацієнтам необхідно регулярно проходити повторні обстеження у лікаря, який призначив лікарський засіб, так, щоб доза лікарського засобу Симбікорт Турбухалер залишалася оптимальною. Дозу потрібно поступово знизити до найменшої дози, яка дає змогу ефективно контролювати симптоми захворювання. Після досягнення довготривалого контролю симптомів за допомогою найменшої рекомендованої дози слід спробувати контролювати симптоми лише за допомогою інгаляційного кортикостероїду.

Зазвичай після досягнення контролю над симптомами захворювання при застосуванні лікарського засобу двічі на добу дозу титрують до найменшої ефективної дози, включно до застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер один раз на добу, у випадках, коли, на думку лікаря, пацієнт потребує підтримуючої терапії з бронходилататором тривалої дії.

Більш часте застосування додаткового швидкодіючого бронходилататора вказує на погіршення стану пацієнта та необхідність перегляду лікування бронхіальної астми.

*Діти віком від 6 років:* для застосування дітям віком 6–11 років наявна лікарська форма з меншим дозуванням (80 мкг/4,5 мкг/доза).

*Діти віком до 6 років:* оскільки доступні лише обмежені дані, Симбікорт Турбухалер не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.

Симбікорт Турбухалер, 320 мкг/9,0 мкг, слід застосовувати лише для підтримуючої терапії. Для підтримуючої терапії та полегшення симптомів за допомогою лікарського засобу Симбікорт Турбухалер наявні лікарські форми з меншою силою дії (160 мкг/4,5 мкг/доза і 80 мкг/4,5 мкг/доза).

### *ХОЗЛ*

#### *Рекомендовані дози*

*Дорослі:* 1 інгаляція двічі на добу.

#### *Загальна інформація*

#### *Особливі групи пацієнтів*

Особливих вимог до дозування лікарського засобу для пацієнтів літнього віку немає. Дані щодо застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер пацієнтам з порушеннями функції нирок або печінки відсутні. Оскільки будесонід та формотерол виводяться переважно з участю печінкового метаболізму, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки можна очікувати зростання впливу лікарського засобу.

#### *Спосіб застосування*

***Інструкція для правильного застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер***



## Підготовка нового інгалятора з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер до застосування

Перед **першим** застосуванням **новий** інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер потрібно підготувати до роботи, як вказано нижче:

- Відгвинтити і зняти ковпачок. Може почутися торохтіння.
- Тримати інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер вертикально червоним дозатором донизу.
- Повернути червоний дозатор до упору в один бік, потім також до упору в інший (не має значення, в який бік повертати спочатку). Має пролунати клацання.
- Ще раз прокрутити червоний дозатор в обох напрямках.
- Наразі інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер готовий до використання.

### Як робити інгаляцію

Для прийому дози необхідно дотримуватися нижченаведених інструкцій.



Рис. 1

1. Відгвинтити і зняти ковпачок. Може почутися торохтіння.

2. **Тримати інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер вертикально червоним дозатором донизу (рис. 1).**



Рис. 2

3. Під час заправки дози в інгалятор не слід тримати його за насадку. Щоб заправити дозу у інгалятор, потрібно прокрутити дозатор до упору в один бік (будь-який), а потім в інший. Має пролунати клацання. Інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер заправлений і готовий до використання. Заправляти інгалятор слід лише перед інгаляцією (рис. 2).



Рис. 3

4. Не підносячи інгалятор до рота, спокійно видихнути (наскільки зручно). Не видихати крізь насадку інгалятора.

5. Обережно помістити насадку між зубами, стиснути губи і якомога глибше і сильніше вдихнути ротом. Не слід жувати або стискати зубами насадку (рис. 3).



Рис. 4

6. **Вийняти інгалятор із рота. Спокійно видихнути.**

Кількість лікарського засобу, що вдихається, дуже мала. Це означає, що після інгаляції смак препарату може не відчуватися. За умови дотримання інструкцій можете бути впевнені у тому, що прийняли дозу і лікарський засіб потрапив до ваших легень.

7. Якщо необхідно зробити ще одну інгаляцію, повторити кроки 2–6.

8. Щільно закрити ковпачок після використання інгалятора (рис. 4).

9. Після щоденних ранкових та/або вечірніх інгаляцій слід прополоскати рота водою, не ковтаючи її.

Не слід намагатися зняти або відкрутити насадку. Вона закріплена на інгаляторі з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер і її не слід знімати. Не використовувати інгалятор, якщо він пошкоджений або його насадка від'єдналася.

Як і при використанні інших інгаляторів, доглядаючі особи мають стежити, щоб діти, яким призначений Симбікорт Турбухалер, робили інгаляції згідно з вищенаведеними інструкціями.

### Очищення інгалятора з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер

Зовнішню поверхню насадки потрібно один раз на тиждень протирати сухою тканиною. Не слід використовувати воду або інші рідини.

### Коли потрібно застосувати новий інгалятор



- Індикатор доз показує, скільки доз (інгаляцій) лікарського засобу Симбікорт Турбухалер залишилося в інгаляторі. Відлік доз у заповненому інгаляторі починається із 60 (рис. 5).
- Індикатор показує інтервал у 10 доз. Тому він не показує кожен дозу.

Рис.5

- Поява червоного кольору у віконці індикатора означає, що в інгаляторі залишилося приблизно 20 доз. Коли в інгаляторі залишається 10 доз, вікно індикатора доз стає повністю червоним. Коли позначка «0» на червоному вікні досягне центра віконця індикатора, потрібно замінити інгалятор на новий.

#### Примітка:

- Дозатор буде обертатися і клацати, навіть коли інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер спорожніє.
- Звук, який можна почути при струшуванні інгалятора з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер, спричиняє поглинач вологи, а не лікарський засіб. Тому цей звук не допоможе визначити, скільки лікарського засобу залишилося в інгаляторі.
- Якщо в інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер помилково заправити більше однієї дози, при інгаляції до легень все одно потрапить лише одна доза. Проте індикатор доз зареєструє загальну кількість відміряних доз.

#### *У випадку перевищення дози*

Лікарський засіб необхідно приймати згідно із інструкцією або рекомендаціями лікаря. Не слід перевищувати призначену дозу, не порадившись із лікарем.

Найбільш поширеними симптомами, що можуть виникнути у випадку перевищення дози лікарського засобу Симбікорт Турбухалер, є тремтіння, головний біль або прискорене серцебиття.

#### *У випадку пропуску інгаляції*

- Якщо інгаляція була пропущена, потрібно зробити її одразу, як було згадано про це. Проте якщо до наступної інгаляції залишилось небагато часу, пропущену дозу приймати не потрібно.
- **Не слід** приймати подвійну дозу для компенсації пропущеної.

Із подальшими запитаннями щодо застосування цього лікарського засобу потрібно звернутися до лікаря або фармацевта.

Інгалятор активується інспіраційним потоком, а це означає, що коли пацієнт вдихає через насадку, діючі речовини потраплять у дихальні шляхи разом із повітрям, що вдихається.

#### *Примітка*

Важливо проінструктувати пацієнта:

- дотримуватись інструкції для медичного застосування;
- вдихати сильно та глибоко через насадку так, щоб забезпечити надходження оптимальної дози до легень;
- ніколи не видихати через насадку;
- після застосування закривати інгалятор з лікарським засобом Симбікорт Турбухалер ковпачком;
- після вдихання підтримуючої дози полоскати рот водою, щоб звести до мінімуму ризик кандидозу ротової порожнини. У випадку кандидозу ротової порожнини слід полоскати водою рот також після застосування лікарського засобу у разі потреби.

Пацієнт може не відчувати смак або потрапляння лікарського засобу Симбікорт Турбухалер при застосуванні інгалятора через невелику дозу, що вдихається.

*Діти.* Симбікорт Турбухалер не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років. Для застосування дітям віком 6–11 років наявна лікарська форма з меншим дозуванням (80 мкг/4,5 мкг/доза).

### **Передозування**

Передозування формотеролу, вірогідно, призведе до ефектів, типових для  $\beta_2$ -адренергічних агоністів: тремору, головного болю, відчуття серцебиття. У поодиноких випадках повідомлялося про тахікардію, гіперглікемію, гіпокаліємію, подовження інтервалу QTc, аритмію, нудоту та блювання. Може бути показана підтримуюча та симптоматична терапія. Застосування 90 мкг протягом 3 годин пацієнтами з гострою бронхіальною обструкцією було безпечним.

При гострому передозуванні будесоніду, навіть у надмірних дозах, клінічних проблем не очікується. При тривалому застосуванні надмірних доз препарату можливі прояви системного впливу глюкокортикостероїдів, такі як гіперкортицизм та пригнічення функції надниркових залоз.

Якщо застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер необхідно відкласти через передозування формотеролу, що входить до його складу, слід обміркувати використання відповідного інгаляційного кортикостероїду.

### **Побічні реакції.**

Оскільки Симбікорт Турбухалер містить будесонід і формотерол, можливий розвиток тих побічних реакцій, що спостерігаються при застосуванні кожної з діючих речовин окремо. Супутнє застосування двох речовин не підвищувало частоту побічних реакцій. Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу, є фармакологічно передбачувані побічні ефекти агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів, такі як тремор і відчуття серцебиття. Ці побічні реакції, зазвичай, були легкого ступеня та зникали впродовж кількох днів лікування.

Представлені нижче побічні реакції, спричинені застосуванням будесоніду або формотеролу, наведені за класами систем органів та за частотою їх прояву. Побічні реакції за частотою прояву: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ) і дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

<i>Клас системи органів (КСО)</i>	<i>Частота</i>	<i>Побічна реакція на застосування лікарського засобу</i>
Інфекційні та паразитарні захворювання	Часто	Кандидоз ротової порожнини та горла Пневмонія (у пацієнтів з ХОЗЛ)
З боку імунної системи	Рідко	Реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типу, наприклад екзантема, кропив'янка, свербіж, дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції
З боку ендокринної системи	Дуже рідко	Синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту, зниження мінеральної щільності кісток
З боку обміну речовин та харчування	Рідко	Гіпокаліємія
	Дуже рідко	Гіперглікемія
З боку психіки	Нечасто	Агресія, психомоторна гіперактивність, тривожність, порушення сну
	Дуже рідко	Депресія, порушення поведінки (переважно у дітей)
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, тремор
	Нечасто	Запаморочення
	Дуже рідко	Порушення смаку
З боку органів зору	Нечасто	Розмитий зір (див. розділ «Особливості застосування»)

	Дуже рідко	Катаракта і глаукома
З боку серця	Часто	Посилене серцебиття
	Нечасто	Тахікардія
	Рідко	Серцеві аритмії, наприклад фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, екстрасистолії
	Дуже рідко	Стенокардія, подовження інтервалу QTc
З боку судин	Дуже рідко	Зміни артеріального тиску
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Незначне подразнення у горлі, кашель, охриплість
	Рідко	Бронхоспазм
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Нудота
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Підвищена схильність до утворення синців
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Нечасто	Судоми м'язів

Кандидозна інфекція ротоглотки є результатом осідання лікарського засобу в ротовій порожнині. Рекомендується проінструктувати пацієнта щодо необхідності полоскати рот водою після кожного вдихання підтримуючої дози, щоб мінімізувати ризик кандидозу ротової порожнини. Орофарингеальна кандидозна інфекція зазвичай відповідає на місцеве протигрибкове лікування без необхідності припинення застосування інгаляційного кортикостероїду. У разі розвитку орофарингеального кандидозу слід полоскати водою рота також після застосування лікарського засобу у разі потреби.

Як і при будь-якій іншій інгаляційній терапії, дуже рідко (менше 1 випадку на 10000 пацієнтів) можливе виникнення парадоксального бронхоспазму з негайним посиленням хрипів та появою задишки після прийому дози лікарського засобу. Парадоксальний бронхоспазм, лікування якого слід розпочати одразу ж, реагує на застосування швидкодіючого інгаляційного бронходилататора. У такому випадку слід негайно припинити застосування лікарського засобу Симбікорт Турбухалер, оцінити стан пацієнта та у разі потреби розпочати альтернативну терапію (див. розділ «Особливості застосування»).

Системні ефекти можуть виникати при інгаляційному застосуванні кортикостероїдів, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу. Ймовірність виникнення таких ефектів менша при застосуванні інгаляційних форм кортикостероїдів порівняно з пероральними. До можливих системних ефектів належать синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функцій надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, катаракта та глаукома. Можуть також спостерігатися підвищена сприйнятливність до інфекцій та порушення здатності адаптуватися до стресу. Ефекти, ймовірно, залежать від дози, часу експозиції, впливу супутньо застосовуваного і попередньо застосовуваного стероїду та індивідуальної чутливості.

Лікування агоністами  $\beta_2$ -адренорецепторів може призвести до збільшення в крові рівнів інсуліну, вільних жирних кислот, гліцерину і кетонів тіл.

*Діти.* Рекомендовано регулярно контролювати ріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Повідомлення про побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

**Термін придатності.**

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати упаковку щільно закритою для захисту від проникнення вологи.

**Упаковка.**

По 60 доз порошку для інгаляцій у пластиковому інгаляторі з контролем першого відкриття (захисна плівка з зазначенням місця відкриття); по 1 інгалятору в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

АстраЗенека АБ/AstraZeneca АБ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Форскаргатан 18, Содертал'є, 15185, Швеція/Forskargatan 18, Sodertalje, 15185, Sweden.