ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СИМБІКОРТ® ТУРБУХАЛЕР®

(SYMBICORT® TURBUHALER®)

–

Склад:

діючі речовини: 1 інгаляція (1 доза) містить: 80 мкг будесоніду мікронізованого;

4,5 мкг формотеролу фумарату дигідрату;

допоміжна речовина: лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій, дозований.

Основні фізико-хімічні властивості:

Інгалятор (60 доз): дозатор червоного кольору, що обертається. На дозаторі, що обертається, витиснений код Брайля. Кришка білого кольору. Всередині 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.

Інгалятор (120 доз): дозатор червоного кольору, що обертається. На дозаторі, що обертається, витиснений код Брайля. Кришка білого кольору. Всередині кришки знаходяться п’ять ребер.

У вікні індикатора дозування видно цифру 120. 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. Специфічні властивості будесоніду та формотеролу дають змогу застосовувати комбінацію для підтримуючої терапії та полегшення симптомів або для підтримуючої терапії бронхіальної астми.

Будесонід

Будесонід – це глюкокортикостероїд, який при інгаляційному застосуванні чинить дозозалежну протизапальну дію у дихальних шляхах, що призводить 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 β_2-адренергічний агоніст, що при інгаляційному застосуванні призводить до швидкої та довготривалої релаксації гладенької мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронхолітичний ефект є дозозалежним, лікарський засіб починає діяти протягом 1–3 хвилин. Тривалість ефекту після застосування однієї дози становить не менше 12 годин.

Клінічна ефективність та профіль безпеки

Клінічна ефективність будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії

Клінічні дослідження за участю дорослих пацієнтів показали, що додавання формотеролу до будесоніду полегшувало симптоми бронхіальної астми, 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 комбінації будесоніду та формотеролу в окремих інгаляторах, і перевищив ефект будесоніду при його застосуванні як монотерапії. Всі групи лікування застосовували агоністи β_2-адренорецепторів короткої дії за потреби. Ознак послаблення антиастматичного ефекту з часом виявлено не було.

Було проведено два 12-тижневі дослідження за участю дітей, 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 β_2-адренорецепторів короткої дії за потреби. В обох дослідженнях спостерігалося покращення функції легень і лікування добре переносилося порівняно із застосуванням відповідної дози будесоніду як монотерапії.

Клінічна ефективність будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії та полегшення симптомів

Усього 12076 пацієнтів з бронхіальною астмою були включені у 5 подвійних сліпих досліджень ефективності та профілю безпеки лікарського засобу (4447 пацієнтів були рандомізовані у групу будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії та полегшення симптомів) тривалістю 6 або 12 місяців. Для участі у дослідженні залучались пацієнти з наявними симптомами бронхіальної астми, незважаючи на застосування інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Застосування будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії та полегшення симптомів забезпечувало статистично та клінічно значуще зниження частоти тяжких загострень бронхіальної астми порівняно з усіма іншими режимами терапії у всіх 5 дослідженнях. Зокрема, порівнювали ефективність вищих підтримуючих доз будесоніду/формотеролу в поєднанні з тербуталіном для полегшення симптомів (дослідження 735) та ефективність однакових підтримуючих доз будесоніду/формотеролу в поєднанні з формотеролом або тербуталіном для полегшення симптомів (дослідження 734; таблиця 1). У дослідженні 735 функція легень, контроль симптомів і частота застосування лікарського засобу для полегшення симптомів були подібними в усіх групах лікування. У дослідженні 734 вираженість симптомів і частота застосування лікарського засобу для полегшення симптомів зменшилися, а функція легень покращилася порівняно з обома іншими схемами лікування. Згідно з об’єднаними даними 5 досліджень пацієнти, які отримували комбінацію будесонід/формотерол для підтримуючої терапії та полегшення симптомів, в середньому не потребували інгаляцій для зняття симптомів протягом 57 % днів лікування. Не було виявлено ознак розвитку звикання з часом.

Таблиця 1 **Огляд загострень астми тяжкого ступеня в клінічних дослідженнях**

Номер дослідження/ тривалість	**Групи лікування**	**n**	**Тяжкі загострення[а]**	
			Випадки	**Випадки/ пацієнто-роки**
Дослідження 735 6 місяців	**Будесонід/формотерол 160/4,5 мкг двічі на добу за потреби**	**1103**	**125**	**0,23[б]**
	Будесонід/формотерол 320/9 мкг двічі на добу тербуталін 0,4 мг за потреби	1099	173	0,32
	Сальметерол/флютиказон 2 інгаляції по 25/125 мкг двічі на добу тербуталін 0,4 мг за потреби	1119	208	0,38
Дослідження 734 12 місяців	**Будесонід/формотерол 160/4,5 мкг двічі на добу за потреби**	**1107**	**194**	**0,19[б]**
	Будесонід/формотерол 160/4,5 мкг двічі на добу формотерол 4,5 мг за потреби	1137	296	0,29
	Будесонід/формотерол 160/4,5 мкг двічі на добу тербуталін 0,4 мг за потреби	1138	377	0,37

[а] Госпіталізація/лікування у відділенні невідкладної допомоги або застосування пероральних стероїдів

[б] Зменшення частоти загострень є статистично значущим (P < 0,01) порівняно з результатами обох інших груп лікування

n – кількість пацієнтів

Порівнянні ефективність та профіль безпеки застосування лікарського засобу підліткам і дорослим були продемонстровані у 6 подвійних сліпих дослідженнях, до яких входили 5 зазначених вище досліджень та додаткове дослідження із застосуванням більш високої підтримуючої дози – дві інгаляції по 160/4,5 мкг двічі на добу. Оцінки спиралися на дані загалом 14385 пацієнтів з астмою, із яких 1847 були підлітками. Кількість пацієнтів підліткового віку, які застосовували більше 8 інгаляцій лікарського засобу хоча б в один із днів у рамках застосування будесоніду/формотеролу для підтримуючої терапії та полегшення симптомів, була обмеженою, і таке застосування було нечастим.

У 2 інших дослідженнях за участі пацієнтів, які потребували медичної допомоги через гострі симптоми бронхіальної астми, застосування будесоніду/формотеролу забезпечувало швидке та ефективне зменшення бронхоспазму подібно до сальбутамолу та формотеролу.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Фіксована комбінація будесоніду і формотеролу та відповідні монопрепарати виявилися біоеквівалентними щодо системної експозиції будесоніду та формотеролу. Незважаючи на це, після застосування фіксованої комбінації спостерігалося невелике зростання пригнічення секреції кортизолу порівняно із застосуванням лікарських засобів окремо. Різниця була визнана такою, що не має впливу на профіль клінічної безпеки.

Доказів фармакокінетичної взаємодії будесоніду з формотеролом не було.

Фармакокінетичні показники відповідних речовин були подібними після застосування будесоніду та формотеролу як монопрепаратів або у складі фіксованої комбінації. Щодо будесоніду, після застосування фіксованої комбінації AUC швидкість всмоктування та максимальна концентрація в плазмі крові були вищими. Щодо формотеролу, максимальна концентрація в плазмі крові після застосування фіксованої комбінації була подібною до такої після застосування монопрепарату. Інгаляційний будесонід швидко всмоктується, максимальна концентрація в плазмі крові досягається впродовж 30 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середня легенева депозиція будесоніду після інгаляції за допомогою порошкового інгалятора

визначалася у межах 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 застосуванні тих самих доз. Відповідні концентрації у плазмі крові не визначалися.

Інгаляційний формотерол швидко всмоктується, максимальна концентрація в плазмі крові досягається впродовж 10 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середня легенева депозиція формотеролу після інгаляції за допомогою порошкового інгалятора визначалася у межах від 28 % до 49 % доставленої дози. Системна біодоступність становить приблизно 61 % доставленої дози.

Розподіл та біотрансформація

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-β-гідрокси-будесоніду та 16-α-гідрокси-преднізолону, не перевищує 1 % аналогічної активності будесоніду. Ознак метаболічної взаємодії або реакцій заміщення між формотеролом та будесонідом немає.

Виведення

Переважна частина дози формотеролу трансформується шляхом печінкового метаболізму та в подальшому виводиться нирками. Після інгаляції 8-13 % доставленої 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 виводиться шляхом метаболізму переважно під дією каталізатора, яким виступає фермент 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 в середньому 4 години.

Фармакокінетика формотеролу у дітей не досліджувалася. Фармакокінетика будесоніду та формотеролу у 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.

Симбікорт® Турбухалер®, 80 мкг/4,5 мкг, показаний для застосування дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років.

Симбікорт® Турбухалер® призначають для регулярного лікування бронхіальної астми у разі доцільності застосування комбінованої терапії (інгаляційного кортикостероїду та β_2-агоніста тривалої дії):

– пацієнтам, стан яких недостатньо контролюється за допомогою інгаляційних кортикостероїдів та β_2-агоністів короткої дії, що застосовуються за потреби, або

– пацієнтам, стан яких належно контролюється інгаляційними кортикостероїдами та β_2-агоністами тривалої дії.

Симбікорт® Турбухалер® (80 мкг/4,5 мкг/доза) не призначений для лікування пацієнтів з тяжкою бронхіальною астмою.

Протипоказання.

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»). Пацієнтам, які приймають потужні інгібітори CYP3A4, одночасно застосовувати Симбікорт® Турбухалер® для підтримуючої терапії та полегшення симптомів не рекомендується.

Потужний інгібітор CYP3A4 кетоконазол, який застосовували в дозі 200 мг один раз на добу одночасно з пероральним будесонідом, підвищував концентрацію будесоніду у плазмі крові (3 мг як одноразова доза) у середньому в 6 разів. 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 зменшити 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 один раз на добу та інгаляційного будесоніду (1000 мкг як одноразова доза) плазмові рівні будесоніду можуть суттєво підвищуватися (в середньому в чотири рази).

Фармакодинамічні взаємодії

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

При супутньому застосуванні хінідину, дизопіраміду, прокаїнаміду, фенотіазинів, антигістамінів (терфенадину) та трициклічних антидепресантів може подовжуватися QTc-інтервал та зростати ризик шлуночкових аритмій.

Крім того, L-допа, L-тироксин, окситоцин та алкоголь можуть порушувати серцеву переносимість β_2-симпатоміметиків.

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

У пацієнтів, які отримують супутню анестезію із застосуванням галогенізованих вуглеводнів, існує підвищений ризик розвитку аритмій.

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

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

Гіпокаліємія може виникати внаслідок терапії β_2-агоністами і потенціюватися при супутньому застосуванні похідних ксантину, кортикостероїдів та діуретиків (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Педіатрична популяція

Дослідження взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

Особливості застосування.

Рекомендації з дозування

Після досягнення контролю симптомів бронхіальної астми можна розглянути можливість поступового зменшення дози лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®. Під час зниження дози важливо, щоб пацієнти проходили регулярні обстеження. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Слід порадити пацієнту завжди мати при собі інгалятор для швидкого полегшення симптомів: або Симбікорт® Турбухалер® (для пацієнтів, які застосовують Симбікорт® Турбухалер® для підтримуючої терапії та полегшення симптомів), або окремий бронходилататор швидкої дії (для пацієнтів, які застосовують Симбікорт® Турбухалер® лише для підтримуючої терапії).

Пацієнтам потрібно нагадувати про необхідність застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® в підтримуючих дозах за призначеною схемою, навіть за відсутності симптомів захворювання. Профілактичне застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®, наприклад, перед фізичними навантаженнями, не досліджувалося. Інгаляції лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® для полегшення симптомів слід застосовувати лише при появі

симптомів бронхіальної астми, але не для регулярного профілактичного застосування, наприклад, перед фізичним навантаженням. З цією метою слід розглянути питання про використання окремого бронходилататора швидкої дії.

Щоб мінімізувати ризик розвитку орофарингеального кандидозу (див. розділ «Побічні реакції»), пацієнта необхідно проінструктувати ополіскувати рот водою після інгаляції підтримуючої дози. При виникненні орофарингеального кандидозу ротову порожнину потрібно ополіскувати водою після інгаляцій лікарського засобу за потреби.

За необхідності припинення лікування рекомендується поступово зменшувати дозу, а не різко відміняти терапію.

Погіршення перебігу захворювання

Під час застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® можуть виникати серйозні побічні реакції, пов'язані з бронхіальною астмою, та загострення захворювання. Пацієнтам слід продовжувати лікування і звернутися до лікаря, якщо симптоми бронхіальної астми залишаються неконтрольованими або посилюються після початку терапії лікарським засобом Симбікорт® Турбухалер®.

Пацієнт повинен звернутися до лікаря, якщо вважає лікування неефективним або коли було перевищено максимальну рекомендовану дозу лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Раптове та прогресуюче погіршення контролю бронхіальної астми є потенційно загрозливим 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 за наявності бактеріальної інфекції.

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

Перехід з пероральної терапії

Якщо є підстави вважати, що на фоні попередньої терапії стероїдами системної дії було порушено функцію надниркових залоз, переводити пацієнтів на лікування лікарським засобом Симбікорт® Турбухалер® слід з обережністю.

Переваги інгаляційної терапії будесонідом, як правило, зводять до мінімуму необхідність прийому пероральних стероїдів, але пацієнтам, які попередньо застосовували пероральні стероїди, протягом тривалого часу все ще може загрожувати порушення функцій надниркових залоз. Відновлення може зайняти значний проміжок часу після припинення терапії

пероральними стероїдами, тому пацієнти, залежні від пероральних стероїдів, переведені на інгаляційний будесонід, можуть протягом тривалого часу залишатися під загрозою порушення функції надниркових залоз. У таких випадках необхідно регулярно контролювати функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи.

Під час переходу з терапії пероральними стероїдами на застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®, як правило, спостерігається більш низький системний вплив стероїдів і це може призвести до виникнення симптомів алергії або артриту, таких як риніт, екзема та біль у м'язах і суглобах. У разі розвитку цих станів необхідно розпочати специфічне лікування. Зазвичай недостатній ефект глюкокортикостероїдів можна запідозрити, якщо виникають такі симптоми, як втомлюваність, головний біль, нудота і блювання, хоча це буває рідко. У таких випадках іноді необхідно тимчасово збільшити дозу пероральних глюкокортикостероїдів.

Допоміжні речовини

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Слід уникати супутнього застосування ітраконазолу, ритонавіру або інших потужних інгібіторів CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо це неможливо, інтервал часу між застосуванням лікарських засобів, що взаємодіють, має бути якомога довшим. Пацієнтам, які приймають потужні інгібітори CYP3A4, не рекомендується застосовувати Симбікорт® Турбухалер® одночасно для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

Заходи обережності при деяких захворюваннях

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 серцево-судинними захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, тахіаритмії або тяжка серцева недостатність.

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам із подовженням інтервалу QTc. Формотерол може спричиняти подовження інтервалу QTc.

При застосуванні агоністів β_2-адренорецепторів у високих дозах можливий розвиток потенційно

серйозної гіпокаліємії. При одночасному лікуванні агоністами β_2-адренорецепторів і лікарськими засобами, які можуть спричиняти гіпокаліємію або посилювати гіпокаліємічний ефект (наприклад, похідні ксантину, стероїди та діуретики), можливе посилення гіпокаліємічного ефекту агоністів β_2-адренорецепторів. Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам із нестабільним перебігом бронхіальної астми, що потребує частого застосування бронходилататорів для швидкого полегшення симптомів, а також при гострій тяжкій бронхіальній астмі, оскільки ризик гіпокаліємії посилюється на фоні гіпоксії та інших станів, що збільшують ймовірність розвитку такого ускладнення. У таких випадках рекомендовано контролювати рівні калію у сироватці крові.

Як і при застосуванні всіх агоністів β_2-адренорецепторів, пацієнтам із цукровим діабетом слід додатково контролювати рівні глюкози у крові.

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

Системні ефекти

Системні ефекти можуть виникати при застосуванні будь-яких інгаляційних кортикостероїдів, особливо у високих дозах протягом тривалого періоду лікування. Ймовірність виникнення таких ефектів набагато менша при застосуванні інгаляційних кортикостероїдів порівняно з пероральними. Можливі системні ефекти включають синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функції надниркових залоз, затримку зростання у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісток, катаракту і глаукому та рідше – низку психічних або поведінкових розладів, включаючи психомоторну гіперактивність, порушення сну, тривожність, депресію або агресію (особливо у дітей) (див. розділ «Побічні реакції»).

У довготривалих дослідженнях застосування 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.

При системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі порушення зору. За 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 та місцевого застосування кортикостероїдів.

Функція надниркових залоз

Не можна різко припиняти лікування додатковими стероїдами системної дії або інгаляційним будесонідом.

Тривале лікування високими дозами інгаляційних кортикостероїдів, особливо при застосуванні доз, які перевищують рекомендовані, також може призвести до клінічно значущого пригнічення функції надниркових залоз. Тому необхідно передбачити додаткове застосування кортикостероїдів системної дії 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, не завжди бувають чіткими, але можуть включати анорексію, біль у животі, втрату маси тіла, втомлюваність, головний біль, нудоту, блювання, зниження рівня свідомості, судоми, артеріальну гіпотонію і гіпоглікемію.

Парадоксальний бронхоспазм

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 за потреби розпочати альтернативну терапію. Парадоксальний бронхоспазм, лікування якого слід розпочинати відразу, усувається інгаляційними бронходилататорами швидкої дії (див. розділ «Побічні реакції»).

Педіатрична популяція

Рекомендовано регулярно контролювати зріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди. У разі уповільнення їхнього зростання слід переглянути терапію з метою зниження дози інгаляційного кортикостероїду до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль бронхіальної астми, якщо це можливо. Необхідно ретельно зважити користь від застосування кортикостероїдів і можливі ризики уповільнення зростання. Крім того, доцільно направити пацієнта на обстеження до дитячого фахівця з респіраторних захворювань.

Обмежені дані довгострокових досліджень свідчать про те, що більшість дітей та підлітків, які отримували терапію інгаляційним будесонідом, зрештою досягали нормальних показників зросту у дорослому віці. Проте спостерігалося початкове незначне і тимчасове зниження темпів зростання (приблизно на 1 см). Зазвичай це відбувається протягом першого року лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

–

Вагітність

Немає клінічних даних щодо застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® або супутньої терапії формотеролом та будесонідом під час вагітності. Дані, отримані під час дослідження впливу лікарського засобу на ембріофетальний розвиток щурів, не виявили жодного додаткового ефекту від застосування цієї комбінації.

Немає достатніх даних щодо застосування формотеролу вагітними жінками. У дослідженнях впливу на репродуктивні функції тварин формотерол спричиняв побічні ефекти при дуже високих концентраціях лікарського засобу в системному кровотоці.

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 спричиняти вади розвитку. Проте ці дані, ймовірно, не вважаються релевантними для людей при застосуванні лікарського засобу в рекомендованих дозах.

У ході досліджень на тваринах також було виявлено вплив надлишку пренатальних глюкокортикоїдів на підвищення ризику затримки внутрішньоутробного зростання та виникнення серцево-судинних захворювань у дорослому віці, а також на постійну зміну щільності глюкокортикоїдних рецепторів, метаболізм та профіль нейротрансмітерів при застосуванні лікарських засобів у діапазоні доз, які були нижчими за тератогенні дози.

У період вагітності Симбікорт® Турбухалер® можна застосовувати тільки тоді, коли користь для матері переважає потенційні ризики для плода/дитини. Слід 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, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, не очікується. Невідомо, чи проникає формотерол у грудне молоко людини. У щурів невелика кількість формотеролу була виявлена у материнському молоці. Питання про застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® жінкам, які годують груддю, слід розглядати лише тоді, 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

Симбікорт® Турбухалер® не призначений для початкового лікування бронхіальної астми.

Дози компонентів лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® підбирають індивідуально, їх необхідно коригувати відповідно до тяжкості захворювання. Це потрібно враховувати не лише на початку застосування комбінованих лікарських засобів, але й при корекції підтримуючої дози. Якщо окремим пацієнтам потрібна комбінація доз, що відрізняється від наявних у комбінованому інгаляторі, слід призначити відповідні дози агоністів β_2-адренорецепторів та/або кортикостероїдів в окремих інгаляторах.

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

Є два варіанти застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®:

А. Для підтримуючої терапії: Симбікорт® Турбухалер® застосовують для регулярної

підтримуючої терапії у комбінації з окремим бронходилататором швидкої дії, що використовується як засіб для полегшення симптомів.

Б. Для підтримуючої терапії та полегшення симптомів: Симбікорт® Турбухалер® застосовують для регулярної підтримуючої терапії, а також за потреби – при виникненні симптомів.

А. Застосування Симбікорт® Турбухалер® для підтримуючої терапії

Пацієнтам слід порадити завжди мати при собі окремий бронходилататор швидкої дії для полегшення симптомів у будь-який момент.

Рекомендовані дози

Дорослі (віком від 18 років): 1–2 інгаляції двічі на добу. Деяким пацієнтам може бути потрібно до максимум 4 інгаляцій двічі на добу.

Підлітки (віком 12–17 років): 1–2 інгаляції двічі на добу.

Діти (віком від 6 років): 2 інгаляції двічі на добу.

Зазвичай після досягнення контролю симптомів захворювання при застосуванні лікарського засобу двічі на добу дозу титрують до найнижчої ефективної, включно із застосуванням Симбікорт® Турбухалер® один раз на добу у випадках, коли для підтримки контролю, на думку лікаря, пацієнт потребує терапії бронходилататором тривалої дії у комбінації з інгаляційним кортикостероїдом.

Збільшення застосування окремого бронходилататора швидкої дії вказує на погіршення перебігу основного захворювання та вимагає переоцінки лікування бронхіальної астми.

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

Б. Застосування Симбікорт® Турбухалер® для підтримуючої терапії та полегшення симптомів

Пацієнтам потрібно приймати добову підтримуючу дозу лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®, а також застосовувати цей лікарський засіб за потреби при виникненні симптомів. Слід порадити пацієнтам завжди мати при собі Симбікорт® Турбухалер® для швидкого полегшення симптомів.

Застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® для підтримуючої терапії та полегшення симптомів слід розглянути, зокрема, у пацієнтів:

- із недостатнім контролем бронхіальної астми, у яких часто виникає потреба у лікарських засобах для полегшення симптомів;

- із загостреннями бронхіальної астми в минулому, що вимагали медичного втручання.

За станом пацієнтів, які часто застосовують велику кількість інгаляцій лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® за потреби, потрібно ретельно наглядати щодо розвитку дозозалежних побічних реакцій.

Рекомендовані дози

Дорослі та підлітки (віком від 12 років): рекомендована підтримуюча доза становить 2 інгаляції на добу – по 1 інгаляції вранці та ввечері або 2 інгаляції лише вранці чи лише ввечері. Пацієнту варто прийняти одну додаткову інгаляцію за потреби, якщо виникають симптоми. Якщо через кілька хвилин симптоми зберігаються, слід зробити додаткову інгаляцію. У будь-якому окремому випадку не слід робити більше 6 інгаляцій.

Загальна добова доза більше 8 інгаляцій зазвичай не потрібна; однак протягом обмеженого періоду загальна добова доза може становити до 12 інгаляцій. Пацієнтам, які застосовують більше 8 інгаляцій на добу, наполегливо рекомендується звернутися до лікаря. Вони потребують повторного обстеження та перегляду підтримуючої терапії.

Діти віком до 12 років: дітям не рекомендується застосовувати Симбікорт® Турбухалер® для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

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 печінки або нирок відсутні. Оскільки будесонід та формотерол виводяться переважно за допомогою метаболізму в печінці, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки можна очікувати зростання концентрації лікарського засобу в плазмі крові.

Спосіб застосування

Інструкція для правильного застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®:

Симбікорт® Турбухалер® – це багатодозовий порошковий інгалятор, який активується інспіраційним потоком, а це означає, що коли пацієнт вдихає через насадку, діючі речовини потраплять у дихальні шляхи разом із повітрям, що вдихається.

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 (немає значення, в який бік повертати спочатку). Має пролунати клацання. Немає значення, клацання відбувається при першому чи другому повороті.
- Ще раз прокрутити червоний дозатор в обох напрямках.
- Наразі інгалятор з лікарським засобом Симбікорт® Турбухалер® готовий до використання.

Як робити інгаляцію

Кожного разу 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 в 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 лікарського засобу 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, особи, які доглядають, мають стежити, щоб діти, яким призначений Симбікорт® Турбухалер®, робили інгаляції згідно з інструкціями, наведеними вище.

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

Рис.5

· Індикатор доз показує, скільки доз (інгаляцій) лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® залишилося в інгаляторі. Відлік доз у заповненому інгаляторі починається із 60 або 120.
· Індикатор показує інтервал у 10 доз. Тому він не показує кожну дозу.

- 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 (рис. 5).

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 з 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.

Примітка: Важливо проінструктувати пацієнта

- уважно прочитати інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка постачається в упаковці з кожним інгалятором Симбікорт® Турбухалер®;
- 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 інгаляції підтримуючої дози ополіскувати рот водою, щоб звести до мінімуму ризик виникнення орофарингеального кандидозу. У випадку орофарингеального кандидозу слід ополіскувати водою рот також після застосування лікарського засобу за потреби.

Пацієнт може не відчути смак або потрапляння лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® при застосуванні інгалятора через невелику кількість лікарського засобу, що вдихається.

Інша інформація

На нижній частині дозатора, що обертається, шрифтом Брайля витиснено код для ідентифікації Симбікорт® Турбухалер® (код для Симбікорт® Турбухалер® – цифра 6, яка відрізняє його від інших лікарських засобів АстраЗенека).

Діти.

Симбікорт® Турбухалер® не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.
Застосовувати дітям віком від 6 років за показаннями, відповідно до доз зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Передозування формотеролу, вірогідно, призведе до ефектів, типових для β_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 не викликало застережень щодо безпеки.

При гострому передозуванні будесоніду, навіть у надмірних дозах, клінічних проблем не очікується. При тривалому застосуванні надмірних доз лікарського засобу можлива поява системних ефектів глюкокортикостероїдів, таких як гіперкортицизм та пригнічення функції надниркових залоз.

Якщо застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер® необхідно відкласти через передозування формотеролу, що входить до його складу, слід розглянути можливість призначення відповідного інгаляційного кортикостероїду.

Побічні реакції.

Оскільки Симбікорт® Турбухалер® містить будесонід і формотерол, можливе виникнення тих самих 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 реакції агоністів β_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, наведено за класами систем органів та за частотою їх виникнення. Побічні реакції за частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000) і дуже рідко (< 1/10 000).

Таблиця 2

Клас системи органів (КСО)	*Частота*	*Побічна реакція на застосування лікарського засобу*
Інфекційні та паразитарні захворювання	Часто	Кандидоз ротової порожнини та горла
З боку імунної системи	Рідко	Реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типу, наприклад екзантема, кропив’янка, свербіж, дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція

З боку ендокринної системи	Дуже рідко	Синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз, затримка зростання, зниження мінеральної щільності кісток
З боку обміну речовин та харчування	Рідко	Гіпокаліємія
	Дуже рідко	Гіперглікемія
З боку психіки	Нечасто	Агресія, психомоторна гіперактивність, тривожність, розлади 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	Відчуття серцебиття
	Нечасто	Тахікардія
	Рідко	Серцеві аритмії, наприклад, фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, екстрасистоли
	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, дисфонія, включно з охриплістю
	Рідко	Бронхоспазм
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Нудота
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Підвищена схильність до утворення синців
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Нечасто	Судоми м’язів

Кандидозна інфекція ротоглотки є результатом осідання лікарського засобу. Рекомендується проінструктувати пацієнта щодо необхідності ополіскувати рот водою після кожного вдихання підтримуючої дози, щоб мінімізувати ризик кандидозу . Орофарингеальна кандидозна інфекція зазвичай відповідає на місцеве протигрибкове лікування без необхідності припинення застосування інгаляційного кортикостероїду. У разі розвитку орофарингеального кандидозу слід ополіскувати водою ротову порожнину також після застосування лікарського засобу за 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 відразу, усувається інгаляційним бронходилататором швидкої дії. У такому випадку слід негайно припинити застосування лікарського засобу Симбікорт® Турбухалер®, оцінити стан пацієнта та за потреби розпочати альтернативну терапію (див. розділ «Особливості застосування»).

Системні ефекти можуть виникати при інгаляційному застосуванні кортикостероїдів, особливо у високих дозах протягом тривалого часу. Ймовірність виникнення таких ефектів набагато менша при застосуванні інгаляційних форм кортикостероїдів порівняно з пероральними. До можливих системних ефектів належать синдром Кушинга, кушингоїдні ознаки, пригнічення функцій надниркових залоз, затримка зростання у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісток, катаракта та глаукома. Можуть також спостерігатися підвищена сприйнятливість до інфекцій та порушення здатності адаптуватися до стресу. Ці ефекти, ймовірно, залежать від дози, тривалості лікування, одночасного або попереднього застосування стероїдних лікарських засобів та індивідуальної чутливості пацієнта.

Лікування агоністами β_2-адренорецепторів може призвести до збільшення в крові рівнів інсуліну, вільних жирних кислот, гліцерину та кетонових тіл.

Педіатрична популяція

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

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

36 місяців.

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 або по 120 доз у пластиковому інгаляторі; по 1 інгалятору в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека АБ / AstraZeneca AB.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Форскаргатан 18, Содертал’є, 151 36, Швеція / Forskargatan 18, Sodertalje, 151 36, Sweden.