

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Симбікорт Турбухалер (Symbicort®Turbuhaler®)

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості:

Інгалятор: дозатор червоного кольору, на якому витиснений код Брайля, що обертається. Кришка білого кольору. Всередині кришки знаходяться п'ять ребер. У вікні індикатора дозування зазначена цифра «60» або «120» для інгалятора на 60 доз або 120 доз відповідно. Насадка має чотири стрижні і може обертатися.

Вміст: гранули від білого до майже білого кольору, переважно округлої форми;

склад: 1 доза (інгаляція) препарату містить 80 мкг будесоніду мікронізованого, 4,5 мкг формотеролу фумарату дигідрату;

допоміжні речовини: лактози моногідрат.

Форма випуску. Порошок для інгаляцій.

Фармакотерапевтична група. Протиастматичні засоби, що застосовуються інгаляційно. Код АТС R03AK07.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Симбікорт містить формотерол та будесонід, які мають різні механізми дії та демонструють адитивний ефект щодо зменшення загострень астми. Специфічні властивості будесоніду та формотеролу дозволяють застосовувати їх комбінацію як для підтримуючої та полегшуючої терапії, так і у якості підтримуючого лікування астми.

Будесонід

Будесонід є глюкокортикостероїдом, який при вдиханні має швидку (в межах годин) та дозозалежну протизапальну дію на дихальні шляхи, що призводить до полегшення симптомів та зменшення загострень астми. Будесонід, який застосовують у вигляді інгаляції, має менш тяжкі побічні ефекти, ніж системні кортикостероїди. Точний механізм дії, що відповідає за протизапальний ефект глюкокортикостероїдів, невідомий.

Формотерол

Формотерол є селективним бета₂-адренергічним агоністом, який при вдиханні призводить до швидкого та довготривалого розслаблення гладкої мускулатури бронхів у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Бронходилатаційний ефект є дозозалежним, початок дії настає протягом 1-3 хвилин. Тривалість ефекту становить щонайменш 12 годин після застосування одноразової дози.

Симбікорт Турбухалер

Клінічна ефективність підтримуючої терапії Симбікортом при астмі

Клінічні дослідження продемонстрували, що додавання формотеролу до будесоніду полегшувало симптоми астми, покращувало функцію легенів та знижувало частоту загострень. Вплив Симбікорта Турбухалера, який призначали пацієнтам лише як підтримуючу дозу, на функцію легенів дорівнював ефекту будесоніду та формотеролу в окремих інгаляторах у дорослих та перевищував цей ефект самого будесоніду у дорослих та дітей. Усі групи лікування застосовували бета₂-агоністи з короткою дією у разі потреби. Ознак зменшення антиастматичного ефекту, які б виникали з часом, не спостерігалось.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Симбікорт Турбухалер продемонстрував біоеквівалентність відносно системного впливу будесоніду та формотеролу, відповідно.

Ознак фармакокінетичної взаємодії між будесонідом та формотеролом не спостерігалось.

Фармакокінетичні параметри відповідних речовин були порівнянні після застосування будесоніду та формотеролу у вигляді препаратів або у вигляді Симбікорту Турбухалеру.

Будесонід, що вдихають, швидко абсорбується та досягає максимальної концентрації у плазмі в межах 30 хвилин після інгаляції.

Системна біодоступність становить приблизно 49% від введеної дози. У дітей концентрація в плазмі та відкладання у легенях має такі ж межі, що й у дорослих.

Формотерол, що вдихають, швидко абсорбується та досягає максимальної концентрації у плазмі в межах 10 хвилин після інгаляції. Системна біодоступність становить приблизно 61% від введеної дози.

Розподіл та метаболізм

Зв'язування з протеїнами плазми становить приблизно 50% для формотеролу та 90% будесоніду. Об'єм розподілу становить приблизно 4 л/кг для формотеролу та 3 л/кг для будесоніду. Формотерол інактивується шляхом реакцій кон'югації (утворюються активні О-деметильовані та деформильовані метаболіти, проте вони, головним чином, спостерігаються як інактивовані кон'югати). Будесонід зазнає суттєвої (приблизно 90%) біотрансформації першого проходження через печінку до метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6 β -гідрокси-будесоніду та 16 α -гідрокси-преднізолону, становить менш ніж 1% від глюкокортикостероїдної активності будесоніду. Ознаки будь-якої метаболічної взаємодії або реакцій заміщення між формотеролом та будесонідом відсутні.

Виведення

Основна частина дози формотеролу виводиться шляхом метаболізму у печінці з подальшим виведенням через нирки. Після інгаляції 8%-13% введеної дози формотеролу виводиться у незмінному стані з сечею. Формотерол має високий системний кліренс (приблизно 1,4 л/хв.), а його період кінцевого напіввиведення становить в середньому 17 годин.

Будесонід виводиться шляхом метаболізму, який, головним чином, каталізується ферментом СYP3A4. Метаболіти будесоніду виводяться з сечею у незмінному стані або у кон'югованій формі. У сечі спостерігалися лише незначні кількості незміненого будесоніду. Будесонід має високий системний кліренс (приблизно 1,2 л/хв.), його період напіввиведення з плазми після введення становить в середньому 4 години.

У дітей віком 4-6 років, які страждають на астму, системний кліренс будесоніду становить приблизно 0,5 л/хв. В перерахунку на кг маси тіла діти мають кліренс, що приблизно на 50% перевищує кліренс у дорослих. У дітей, які страждають на астму, період кінцевого напіввиведення будесоніду після інгаляції становить приблизно 2,3 години. Фармакокінетика формотеролу у дітей не вивчалася.

Фармакокінетика будесоніду та формотеролу в осіб літнього віку та у пацієнтів, які страждають на ниркову недостатність, невідома. Вплив будесоніду та формотеролу може бути посиленим у пацієнтів з захворюваннями печінки.

Показання для застосування.

Лікування бронхіальної астми у тих випадках, коли є доречним застосування комбінації (інгаляційного кортикостероїду та бета₂-агоніста тривалої дії).

Спосіб застосування та дози.

Дозування Симбікорту Турбухалеру слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня та тяжкості захворювання.

Після досягнення контролю над симптомами захворювання дозу слід корегувати до найнижчої дози, при якій підтримується ефективний контроль над симптомами.

Існують два альтернативні способи терапії Симбікортом Турбухалером:

Підтримуюча та полегшуюча терапія Симбікортом Турбухалером:

Симбікорт Турбухалер застосовують як у якості постійного підтримуючого лікування, так і за потреби, у відповідь на симптоми. Інгаляції, які застосовують за потреби, забезпечують швидке полегшення, а також покращання контролю над астмою. Пацієнтам слід рекомендувати завжди мати при собі Симбікорт Турбухалер як рятівний засіб. Окремий інгалятор для застосування у якості рятівного засобу непотрібний.

Клінічні дослідження продемонстрували, що підтримуюча та полегшуюча терапія Симбікортом Турбухалером забезпечує клінічно значиме зменшення тяжких загострень при підтримуючому контролі симптомів у порівнянні з підтримуючою терапією Симбікортом Турбухалером у комбінації з окремим швидкодіючим бронходилататором.

Рекомендовані дози:

Дорослі та підлітки (від 18 років): рекомендована підтримуюча доза становить 2 інгаляції на день, які застосовують або по 1 інгаляції вранці та ввечері, або по 2 інгаляції вранці або ввечері. У разі потреби, при виникненні симптомів пацієнтам слід застосовувати 1 додаткову інгаляцію. Якщо через декілька хвилин симптоми зберігаються, слід застосувати додаткову інгаляцію. У будь-якому випадку одноразово слід застосовувати не більше 6 інгаляцій.

Зазвичай загальна добова доза, що необхідна пацієнтам, не перевищує 8 інгаляцій для дорослих і підлітків, проте тимчасово можна застосовувати загальну добову дозу до 12 інгаляцій для дорослих і підлітків.

У пацієнтів, які застосовують збільшену кількість інгаляцій для полегшення симптомів та у яких протягом 2 тижнів не настає покращання контролю над астмою, слід зважати на необхідність перегляду терапії астми.

Дорослі та підлітки (до 18 років): не рекомендована підтримуюча та полегшуюча терапія Симбікортом Турбухалером.

Пацієнтам, що застосовують потенційні інгібітори СYP3A4 не рекомендована підтримуюча та полегшуюча терапія Симбікортом Турбухалером.

Підтримуюча терапія Симбікортом Турбухалером:

Симбікорт Турбухалер застосовують як постійне підтримуюче лікування у комбінації з окремим швидкодіючим бронходилататором, що використовується як рятівний засіб. Пацієнтам слід рекомендувати завжди мати при собі окремий швидкодіючий бронходилататор для застосування у якості рятівного засобу.

Рекомендовані дози:

Дорослі (від 18 років): 1-2 інгаляції 2 рази на день. У деяких випадках максимальна доза 4 інгаляції 2 рази на день може бути необхідною у якості підтримуючої дози або як тимчасовий захід під час посилення астми.

Підлітки (12-17 років): 1-2 інгаляції 2 рази на день.

Діти (від 6 років та старше): 2 інгаляції 2 рази на день.

Збільшення використання окремого швидкодіючого бронходилататора вказує на погіршення основного стану та вимагає перегляду терапії астми.

Діти (до 6 років): не рекомендована підтримуюча терапія Симбікортом Турбухалером.

Загальна інформація

Для досягнення оптимального результату пацієнтів слід проінструктувати як застосовувати підтримуючу дозу СимбікОРТУ Турбухалеру навіть при відсутності симптомів.

Вказівки щодо правильного застосування СимбікОРТУ Турбухалеру:

Симбікорт Турбухалер потрапляє в організм за рахунок повітря, що вдихається, тобто, коли пацієнт робить вдих через насадку, речовина потрапляє до дихальних шляхів разом з повітрям, яке він вдихає.

Підлітки:

Важливо проінструктувати пацієнта, що необхідно:

- дотримуватись інструкції для застосування;
- сильно та глибоко вдихати через насадку, щоб забезпечити потрапляння до легенів оптимальної дози;
- ніколи не видихати через насадку;
- після застосування закривати Симбікорт Турбухалер ковпачком;
- полоскати рот водою після вдихання підтримуючої дози, щоб мінімізувати ризик кандидозу ротової порожнини.

При застосуванні препарату пацієнт може не відчувати лікарського засобу та його смаку, оскільки в організм потрапляє невелика його кількість.

Побічна дія.

Оскільки Симбікорт Турбухалер містить будесонід та формотерол, можуть виникнути небажані ефекти такого типу та ступеня інтенсивності, про які повідомляється відносно цих речовин. Після супутнього застосування цих двох складових не спостерігалось підвищення частоти виникнення побічних реакцій. Найпоширенішими небажаними реакціями, пов'язаними з лікарським засобом, є фармакологічно передбачувані побічні ефекти терапії бета₂-агоністами, такі як тремор та прискорене серцебиття. Ці побічні ефекти, як правило, були помірними та зникали впродовж кількох днів лікування.

Небажані реакції, які пов'язані з застосуванням будесоніду або формотеролу, наведені нижче у Таблиці 1.

Таблиця 1. Небажані реакції на лікарський засіб, згруповані за частотою виникнення та впливом на системи та органи організму

Частота	Системи та органи	Реакція
Поширені 1% - 10%	<i>Серцеві порушення</i>	Прискорене серцебиття
	<i>Інфекції та інвазії</i>	Інфекції, викликані <i>Candida</i> , у ротовій частині глотки
	<i>Порушення з боку нервової системи</i>	Головний біль, тремор
	<i>Порушення з боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення</i>	слабке подразнення у горлі, кашель, охриплість
Непоширені 0,1% - 1%	<i>Серцеві порушення</i>	тахікардія
	<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	нудота
	<i>М'язово-скелетові порушення та порушення сполучної тканини</i>	судоми м'язів
	<i>Порушення з боку нервової системи</i>	запаморочення
	<i>Психіатричні порушення</i>	збудженість, занепокоєння, нервозність, порушення сну
Рідкі 0,01% - 0,1%	<i>Серцеві порушення</i>	серцеві аритмії, наприклад, фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія, екстрасистолія
	<i>Порушення з боку імунної системи</i>	негайні та сповільнені реакції гіперчутливості, наприклад, дерматит, екзантема, кропив'янка, свербіж та ангіоневротичний набряк

	<i>Порушення з боку дихальної системи, торакальні та медіастинальні порушення</i>	бронхоспазм
	<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини</i>	утворення синців на шкірі
Дуже рідкі < 0,01%	<i>Серцеві порушення</i>	стенокардія
	<i>Ендокринні порушення</i>	ознаки або симптоми системної дії глюкокортикостероїдів, наприклад, гіпофункція надниркової залози
	<i>Порушення метаболізму та харчування</i>	гіперглікемія
	<i>Психічні порушення</i>	депресія, порушення поведінки

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будесоніду, формотеролу або лактози.

Симбікорт Турбухалер не призначають пацієнтам з астмою тяжкого ступеня.

Передозування.

Передозування формотеролу, ймовірно, призводить до ефектів, які є типовими для бета₂-адренергічних агоністів: тремор, головний біль, прискорене серцебиття і тахікардія. Також можуть розвинути гіпотензія, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія та гіперглікемія. Можуть бути рекомендовані підтримуюче та симптоматичне лікування. Доза 90 мкг, яку протягом трьох годин застосовували пацієнти з гострою бронхіальною обструкцією, не викликала занепокоєння щодо безпеки.

Малоймовірно, щоб гостре передозування будесоніду, навіть у дуже високих дозах, викликало значні реакції у пацієнта. При хронічному застосуванні дуже високих доз може проявитися системна дія глюкокортикостероїдів.

Особливості застосування.

При припиненні довготривалого лікування рекомендується поступово зменшувати дозу. Не слід різко припиняти лікування.

Раптове та прогресуюче погіршення контролю над астмою потенційно становить загрозу для життя, тому необхідно, щоб стан пацієнта був терміново оцінений лікарем. У такому випадку слід розглянути необхідність посиленої терапії кортикостероїдами, наприклад, курсу пероральних кортикостероїдів або лікування антибіотиками при наявності інфекції.

Не слід розпочинати застосування Симбікорт Турбухалеру для лікування тяжких загострень захворювання.

Слід ретельно відстежувати вплив на зростання дітей та підлітків, які протягом тривалого часу приймають кортикостероїди будь-якого шляху введення, та оцінювати користь терапії кортикостероїдами у порівнянні з можливим ризиком пригнічення росту.

Особливої уваги потребують пацієнти, які перебувають у перехідному періоді з терапії пероральними стероїдами, оскільки у них протягом значного часу може зберігатися ризик недостатності функції надниркових залоз. До групи ризику також можуть відноситися пацієнти, яким були потрібні високі дози невідкладної терапії кортикостероїдами. У випадку сильного стресу у таких пацієнтів можуть виникати ознаки та симптоми недостатності надниркових залоз. Під час стресу або планових

хірургічних втручань слід зважати на необхідність додаткової системної компенсації кортикостероїдами.

Симбікорт Турбухалер слід з обережністю застосовувати у пацієнтів, які страждають на тяжкі серцево-судинні порушення (включаючи порушення серцевого ритму), цукровий діабет, неліковану гіпокаліємію або тиреотоксикоз.

Високі дози бета₂-агоністів можуть знизити рівень s-калію, спричиняючи перерозподіл калію з позаклітинного до внутрішньоклітинного простору, шляхом стимуляції Na⁺/K⁺-АТФ-ази у клітинах м'язів. Клінічна значимість цього ефекту точно невідома.

Не існує спеціальних вимог до дозування для пацієнтів літнього віку.

Не існує даних щодо застосування Симбікорта у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю. Оскільки будесонід та формотерол головним чином виводяться шляхом печінкового метаболізму, у пацієнтів, які страждають на тяжкий цироз печінки, слід очікувати посилення впливу препарату.

Симбікорт Турбухалер містить лактозу (< 1 мг/інгаляцію). Звичайно ця кількість не шкідлива для осіб, які не переносять лактозу.

Вагітність і лактація.

Не існує клінічних даних щодо застосування Симбікорта Турбухалеру або супутньої терапії будесонідом та формотеролом під час вагітності. Дослідження токсичного впливу цієї комбінації на репродуктивну функцію тварин не проводилися.

Достатніх даних щодо застосування формотеролу у вагітних жінок не існує. При проведенні досліджень репродуктивної функції у тварин формотерол викликав побічні ефекти при застосуванні дуже високих системних доз.

Дані спостереження за приблизно 2500 вагітностям, під час яких застосовувався будесонід, не продемонстрували підвищення тератогенного ризику, який би асоціювався з застосуванням інгаляцій будесоніду.

Застосовувати Симбікорт Турбухалер під час вагітності, особливо у першому триместрі та незадовго до пологів, слід лише після ретельного аналізу всіх факторів. Під час вагітності слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, необхідну для підтримання адекватного контролю над астмою.

Невідомо, чи потрапляє будесонід або формотерол у жіноче молоко. Можливість застосування Симбікорта жінками, які годують груддю, слід розглядати лише у випадку, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для дитини.

Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Симбікорт Турбухалер не впливає на здатність керувати автомобілями або механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Фармакокінетичні взаємодії

Метаболізм будесоніду є головним чином опосередкованим CYP3A4, підсімейством цитохрому P₄₅₀. Таким чином, інгібітори цього ферменту, наприклад, кетоконазол, можуть підвищувати системний вплив будесоніду. Цей факт має обмежену клінічну значимість для короткотривалого (1-2 тижні) лікування кетоконазолом, проте його слід враховувати під час довготривалого лікування кетоконазолом.

Підтримуюча та полегшуюча терапія не рекомендована пацієнтам, що застосовують потужніші інгібітори CYP3A4

Фармакодинамічні взаємодії

Бета-адренергічні блокатори (включаючи очні краплі) можуть ослаблювати або інгібувати дію формотеролу.

Взаємодії будесоніду та формотеролу з будь-якими іншими ліками, що застосовуються для лікування астми, не спостерігалось.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30°C .

Зберігати в місцях, недоступних для дітей.

Термін придатності - 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка.

Один інгалятор містить 60 або 120 доз порошку для інгаляцій.

Один інгалятор у картонній коробці.

Виробник. АстраЗенека АБ, Швеція/AstraZeneca AB, Sweden.

Адреса. SE-151 85 Содертал'є, Швеція /SE-151 85 Sodertalje, Sweden.