

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## Симбікорт Турбухалер (Symbicort®Turbuhaler®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* budesonide, formoterol fumarate dihydrate;  
1 доза (інгаляція) препарату містить 160 мкг будесоніду мікронізованого,  
4,5 мкг формотеролу фумарату дигідрату;  
*допоміжні речовини:* лактози моногідрату (730 мкг).

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

**Фармакотерапевтична група.** Формотерол та інші лікарські засоби для лікування обструктивних захворювань легень. Код АТС R03A K07.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

##### *Бронхіальна астма*

Симбікорт призначають для регулярного лікування бронхіальної астми у випадку доцільного застосування комбінованої терапії (інгаляційних кортикостероїдів та бета<sub>2</sub>-агоністів тривалої дії):  
– пацієнтам, стан яких недостатньо контролюється за допомогою інгаляційних кортикостероїдів та бета<sub>2</sub>-антагоністів короткої дії, що застосовуються “у разі потреби” або  
– пацієнтам, стан яких належно контролюється інгаляційними кортикостероїдами та бета<sub>2</sub>-агоністами тривалої дії.

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

Препарат призначають для симптоматичного лікування пацієнтів із тяжким ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 50 % прогнозованої норми) та наявністю в анамнезі повторних загострень зі значними симптомами, незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами тривалої дії.

#### **Противопоказання.**

Надмірна чутливість (алергія) до будесоніду, формотеролу або лактози (що містить невелику кількість білків молока).

#### **Спосіб застосування та дози.**

##### Астма

Симбікорт не призначають для початкового лікування астми. Дози компонентів Симбікорта підбирають індивідуально і коригують відповідно до тяжкості захворювання. Це потрібно враховувати не лише на початку застосування комбінованих препаратів, але також і при корекції підтримуючої дози. Якщо пацієнту потрібна комбінація доз, що відрізняється від наявних у комбінованому інгаляторі, слід призначити відповідні дози бета<sub>2</sub>-агоністів та/або кортикостероїдів в окремих інгаляторах. Дозу потрібно титрувати до найменшої дози, що дозволяє ефективно контролювати симптоми захворювання. Пацієнтам необхідно регулярно проходити повторні обстеження у лікаря, який призначив препарат, так щоб доза Симбікорта лишалася оптимальною. Після досягнення довготривалого контролю симптомів за допомогою найменшої рекомендованої дози, слід спробувати контролювати симптоми лише за допомогою інгаляційного кортикостероїду.

Існують два варіанти застосування Симбікорта:

##### *А. Для підтримуючої терапії.*

Симбікорт застосовують для регулярної підтримуючої терапії, при цьому для зняття симптомів використовують окремий швидкодіючий бронходилататор.

##### *Б. Для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.*

Симбікорт застосовують для регулярної підтримуючої терапії, а також у разі потреби – для зняття симптомів.

#### *А. Застосування Симбікорту для підтримуючої терапії.*

Пацієнтам слід порадити завжди мати при собі окремий швидкодіючий бронходилататор як рятівний засіб.

*Рекомендовані дози:*

*Дорослі (від 18 років):* 1-2 інгаляції двічі на добу.

Деяким пацієнтам може знадобитися до 4 інгаляцій двічі на добу.

*Підлітки (12-17 років):* 1-2 інгаляції двічі на добу.

Зазвичай після досягнення контролю над симптомами захворювання при застосуванні препарату двічі на день дозу титрують до найменшої ефективної, включно до застосування препарату 1 раз на добу, коли, на думку лікаря, пацієнт потребує підтримуючої терапії бронходилататором тривалої дії.

Частіше застосування додаткового швидкодіючого бронходилататора вказує на погіршення стану пацієнта та необхідність перегляду лікування астми.

*Діти (віком від 6 років):* Для застосування у дітей віком 6-11 років наявна лікарська форма з меншим дозуванням.

#### *Б. Застосування Симбікорту для підтримуючої терапії та полегшення симптомів*

Пацієнтам приймати добову підтримуючу дозу Симбікорту, а на додачу застосовувати Симбікорт у разі потреби для зняття симптомів. Слід порадити пацієнтам завжди мати Симбікорт при собі як рятівний засіб.

Застосування Симбікорту для підтримуючої терапії та полегшення симптомів слід розглянути зокрема у пацієнтів: із недостатнім контролем астми, у яких часто виникає потреба у засобах для полегшення симптомів;

– із загостренням астми в минулому, що вимагало медичного втручання.

За пацієнтами, які часто та у великій кількості застосовують Симбікорт у разі потреби, потрібно пильно наглядати на випадок розвитку дозозалежних небажаних явищ.

*Рекомендовані дози:*

*Дорослі:* рекомендована підтримуюча доза становить 2 інгаляції на добу - по 1 вранці та ввечері, або 2 інгаляції лише вранці чи лише ввечері. У деяких випадках може знадобитися підтримуюча доза у 2 інгаляції двічі на добу. У разі потреби у випадку прояву симптомів застосовують 1 додаткову інгаляцію. Якщо через кілька хвилин симптоми не минають, слід зробити ще 1 інгаляцію. Не слід робити більше 6 інгаляцій за 1 раз.

Загалом на добу потрібно не більше 8 інгаляцій; однак протягом невеликого періоду загальна добова доза може становити до 12 інгаляцій. Пацієнтам, які застосовують більше 8 інгаляцій на добу, необхідно звернутися до лікаря. Їм потрібно пройти повторне обстеження та переглянути підтримуючу терапію.

*Діти та підлітки:*

не рекомендується застосовувати Симбікорт для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

#### ХОЗЛ

*Рекомендована доза*

*Дорослі:* 2 інгаляції двічі на добу.

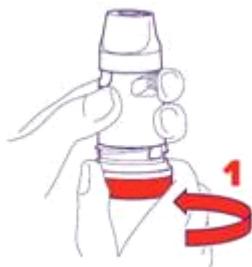
*Особливі групи пацієнтів*

Особливих вимог до дозування препарату у пацієнтів літнього віку немає.

Дані щодо застосування Симбікорту у осіб із нирковою чи печінковою недостатністю відсутні. Оскільки будесонід та формотерол виводяться переважно за участю печінкового метаболізму, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки можна очікувати зростання впливу препарату.

***Інструкція для правильного застосування Симбікорта Турбухалера:***

Відгвинтити та зняти ковпачок інгалятора.



**1.**

Тримаючи інгалятор вертикально, насадкою догори, **повернути** червоний дозатор до упору в одному напрямку.

**Повернути**



до клацання.



Вдихнути.

2.

Потім **повернути** дозатор до упору в протилежному напрямку.

**Клацання** означатиме, що доза відміряна.

(Щоб підготувати новий інгалятор до першого використання, крок 1-2 необхідно повторити двічі. При другому та подальших використаннях – лише 1 раз).

Видихнути.

3.

Затиснути губами насадку. Сильно та глибоко **вдихнути**.

Затримати подих на кілька секунд. Вийняти інгалятор із рота, перш ніж видихати. Якщо призначено приймати більше однієї дози, повторити все спочатку, а потім закрити інгалятор ковпачком.

Лікарський засіб у вигляді порошку потрапляє в організм з повітрям, що вдихається. Тобто коли пацієнт робить вдих через насадку інгалятора, речовина потрапляє до дихальних шляхів разом з повітрям, яке він вдихає.

*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;
- закривати Симбікорт Турбухалер після застосування;
- 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 препарату у разі потреби.

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

Якщо пацієнт дотримувався інструкції, лікарський засіб потрапив до дихальних шляхів.

Одна поділлка лічильника дорівнює 10 дозам. Не слід хвилюватися, якщо не помітили, як рухається шкала лічильника при відмірюванні кожної дози.

**Побічні реакції.**

Оскільки Симбікорт містить будесонід і формотерол, можливе виникнення тих самих побічних явищ, що спостерігаються і при застосуванні кожної зі сполук окремо. Супутнє застосування обох речовин не підвищувало частоту небажаних явищ. Найпоширенішими небажаними явищами є фармакологічно передбачувані ефекти бета<sub>2</sub>-агоністів, такі як тремор та серцебиття. Вони зазвичай слабкі та минають через кілька днів лікування. У 3-річному дослідженні застосування будесоніду у пацієнтів із ХОЗЛ, синці на шкірі та пневмонія спостерігалися з частотою 10% та 6%, відповідно, порівняно з 4% та 3% у групі плацебо (p <0,001 та p <0,01, відповідно).

Небажані явища, викликані будесонідом або формотеролом, наведені за класами систем органів та за частотою прояву. За частотою прояву їх розподіляють на: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1\ 000$  та  $< 1/100$ ), рідкі ( $\geq 1/10\ 000$  та  $< 1/1\ 000$ ) та дуже рідкі ( $< 1/10\ 000$ ).

Кардіологічні розлади	Часті	Прискорене серцебиття
	Нечасті	Тахікардія
	Рідкі	Серцеві аритмії, наприклад, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія, екстрасистолія

Порушення з боку ендокринної системи	Дуже рідкі Дуже рідкі	Стенокардія, подовження інтервалу QTc. Синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту, зниження мінеральної щільності кісток
Порушення органів зору	Дуже рідкі	Катаракта та глаукома
Порушення з боку ШКТ	Нечасті	Нудота
Порушення з боку імунної системи	Рідкі	Реакції гіперчутливості негайного або сповільненого типу, наприклад, екзантема, кропив'янка, свербіж, дерматит, ангіоневротичний набряк та анафілактичні реакції
Інфекції та інвазії	Часті	Кандидоз ротової порожнини та горла
Порушення харчування та обміну речовин	Рідкі	Гіпокаліємія
	Дуже рідкі	Гіперглікемія
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Нечасті	Судоми м'язів
Розлади з боку нервової системи	Часті	Головний біль, тремор
	Нечасті	Запаморочення
	Дуже рідкі	Порушення смакових відчуттів
Психічні розлади	Нечасті	Збудження, неспокій, знервованість, порушення сну
	Дуже рідкі	Депресія, порушення поведінки (переважно у дітей)
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Часті	Помірне подразнення у горлі, кашель, охриплість
	Рідкі	Бронхоспазм
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасті	Синці
Судинні розлади	Дуже рідкі	Зміни артеріального тиску

Як і у випадку інших інгаляційних препаратів, зрідка може виникнути парадоксальний бронхоспазм. Застосування бета<sub>2</sub>-агоністів може призводити до зростання рівня в крові інсуліну, вільних жирних кислот, гліцерину та кетонових тіл.

### **Передозування.**

Передозування формотеролу, вірогідно, призведе до ефектів, типових для бета<sub>2</sub>-адренергічних агоністів: тремору, головного болю, прискореного 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 хронічному застосуванні надмірних доз препарату можливі прояви системного впливу глюкокортикостероїдів, такі як гіперкортицизм та пригнічення функції надниркових залоз.

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

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

Немає клінічних даних про застосування Симбікорту або супутнього застосування формотеролу та будесоніду у період вагітності.

У період вагітності Симбікорт слід застосовувати, якщо користь для матері переважає потенційні ризики для плоду/дитини. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу будесоніду, що забезпечує належний контроль над астмою.

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

Застосування Симбікорту жінкам, які годують груддю, можливо, якщо очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для немовляти.

**Діти.** Для застосування дітям віком 6-11 років наявна лікарська форма меншого дозування.

### **Особливості застосування.**

При необхідності припинити довготривале лікування рекомендується поступово зменшувати дозу, а не різко скасовувати терапію.

Якщо, на думку пацієнта, лікування неефективне, або у випадку перевищення максимальної добової дози Симбікорту пацієнту слід наполегливо рекомендувати звернутися до лікаря. Раптове та прогресуюче погіршення контролю над астмою чи ХОЗЛє потенційно загрозовим для життя, тому пацієнту слід обов'язково пройти негайне медичне обстеження. У таких випадках потрібно розглянути необхідність посилення терапії кортикостероїдами, наприклад призначити курс пероральних кортикостероїдів або додаткове застосування антибіотиків у випадку супутньої інфекції.

Слід порадити пацієнту завжди мати при собі інгалятор як рятівний засіб: або Симбікорт (якщо він застосовується для підтримуючої терапії та полегшення симптомів), або інший швидкодіючий бронходилататор (якщо Симбікорт застосовується лише для підтримуючої терапії).

Пацієнтам слід нагадати про необхідність продовжувати підтримуюче застосування Симбікорту відповідно до призначення, навіть при відсутності у них симптомів.

Профілактичне застосування Симбікорту, наприклад перед фізичними навантаженнями, не досліджувалося. Інгаляції Симбікорту для полегшення симптомів слід застосовувати лише у випадку проявів астми, вони не призначені для регулярного профілактичного застосування, наприклад, перед фізичним навантаженням. З цією метою слід використовувати додатковий швидкодіючий бронходилататор. Після досягнення контролю над симптомами астми слід поступово зменшувати дозу Симбікорту. При цьому важливо, щоб пацієнт проходив регулярний огляд. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу Симбікорту.

Терапію Симбікортом не слід починати в період тяжкого загострення астми, гострого прояву чи погіршення її перебігу.

У період застосування Симбікорту можуть виникати чи загострюватися серйозні небажані явища, зумовлені астмою. Пацієнтам слід продовжувати лікування і звернутися до лікаря, якщо симптоми не минають або посилюються після початку терапії Симбікортом.

Як і у випадку інших інгаляційних засобів, одразу після застосування препарату може виникнути парадоксальний бронхоспазм із посиленням свистячого дихання. У такому випадку слід припинити застосування препарату, переглянути лікування та у разі потреби – розпочати альтернативну терапію. Системні ефекти можуть виникати при інгаляційному застосуванні всіх кортикостероїдів, особливо у високих дозах та протягом тривалого періоду лікування. Імовірність виникнення таких ефектів менша при застосуванні інгаляційних форм кортикостероїдів порівняно з пероральними. До можливих системних ефектів належать синдром Кушинга, пригнічення функцій надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінеральної щільності кісток, катаракта та глаукома.

Рекомендовано регулярно контролювати ріст дітей, які тривалий час застосовують інгаляційні кортикостероїди. У випадку уповільнення їх росту слід переглянути терапію, зменшивши дози інгаляційних кортикостероїдів. Користь від застосування кортикостероїдів та можливий ризик уповільнення росту слід ретельно зіставити. Крім того, можливо доцільно направити пацієнта на обстеження до спеціаліста із легеневих захворювань.

Обмежена кількість даних довготривалих досліджень свідчить, що зріст більшості дітей та підлітків, які застосовують інгаляційний будесонід, зрештою досягне нормального дорослого цільового значення.

Однак спостерігалось початкове невелике тимчасове відставання у рості (приблизно на 1 см). Зазвичай така затримка відзначається у перший рік лікування.

Можливі ефекти на мінеральну щільність кісток повинні бути враховані, 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 (відмірена доза) у дітей або 800 мкг (відмірена доза) у дорослих не було помічено значного впливу на мінеральну щільність кісток. Інформації щодо впливу Симбікорт у вищих дозах немає.

Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів, переведених зі стероїдів системної дії на Симбікорт, якщо є причини підозрювати в них порушення функцій надниркових залоз та гіпофіза. При застосуванні інгаляційного будесоніду потреба у пероральних стероїдах зазвичай знижується, але пацієнтам, які попередньо застосовували пероральні стероїди, протягом значного часу може все ще загрожувати порушення функцій надниркових залоз. Пацієнти, які в минулому потребували невідкладного застосування кортикостероїдів або застосовували їх у високих дозах протягом тривалого часу, також можуть належати до цієї групи ризику. Необхідно передбачити додаткове системне застосування кортикостероїдів в період стресу або запланованого хірургічного втручання.

Щоб зменшити ризик орофарингеального кандидозу, пацієнтові слід полоскати рот водою після застосування кожної підтримуючої дози. Якщо орофарингеальний кандидоз виникає, слід полоскати рот після кожного застосування інгалятора для полегшення симптомів.

Слід уникати супутнього застосування ітраконазолу, ритонавіру або інших потужних інгібіторів СYP3A4.

Якщо ж це неможливо, інтервал часу між застосуванням взаємодіючих препаратів має бути якомога довшим. Пацієнтам, які приймають потужні інгібітори СYP3A4, не рекомендується застосовувати Симбікорт одночасно для підтримуючої терапії та полегшення симптомів. З обережністю слід застосовувати Симбікорт пацієнтам, хворим на тиреотоксикоз, феохромоцитому, цукровий діабет, неконтрольовану гіпокаліємію, гіпертрофічну обструктивну кардіоміопатію, ідіопатичний підклапанний аортальний стеноз, тяжку гіпертензію, аневризму чи інші тяжкі серцеві хвороби, такі як ішемічна хвороба серця, тахіаритмія або тяжка серцева недостатність.

З обережністю слід застосовувати препарат у пацієнтів із подовженням інтервалу QTc. Формотерол сам по собі може спричинити подовження інтервалу QTc.

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

При застосуванні бета<sub>2</sub>-агоністів у високих дозах можливий розвиток потенційно серйозної гіпокаліємії. Цей можливий вплив бета<sub>2</sub>-агоністів може потенціюватися при супутньому застосуванні препаратів, здатних викликати чи посилювати гіпокаліємічний ефект, таких як похідні ксантинів, стероїди та діуретики. Особливої обережності слід дотримуватися у пацієнтів із нестабільною астмою при застосуванні різноманітних бронходилататорів як рятівних засобів, при гострій тяжкій астмі, оскільки ризик розвитку гіпокаліємії посилюється на фоні гіпоксії та інших станів, що збільшують вірогідність розвитку такого ускладнення як гіпокаліємія. У таких випадках рекомендовано контролювати рівні калію у сироватці.

Як і при застосуванні інших бета<sub>2</sub>-агоністів, у хворих на цукровий діабет слід додатково контролювати рівень глюкози у крові.

Симбікорт містить лактозу (менше 1 мг на 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.

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

Не очікується, що Симбікорт Турбухалер чинитиме небажаний вплив на здатність керувати автомобілем або механізмами. В той же час необхідно враховувати можливість виникнення збудження, запаморочення, судом м'язів внаслідок застосування препарату.

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

*Фармакокінетичні взаємодії.*

Метаболічні перетворення будесоніду уповільнюють сполуки, що метаболізуються СYP P450 3A4 (наприклад, ітраконазол, ритонавір). При супутньому застосуванні цих потужних інгібіторів СYP P4503A4 плазмові рівні будесоніду можуть зростати. Слід уникати одночасного прийому цих препаратів, якщо тільки користь від їх застосування не перевищує підвищеного ризику системних побічних ефектів. Пацієнтам, які приймають потужні інгібітори СYP3A4, не рекомендується застосовувати Симбікорт для підтримуючої терапії та полегшення симптомів.

#### *Фармакодинамічні взаємодії.*

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

При супутньому застосуванні хінідину, дизопірамідру, прокаїнамідру, фенотіазинів, антигістамінів (терфенадин), інгібіторів моноаміноксидази, а також трициклічних антидепресантів може подовжуватися QTc-інтервал та зростати ризик шлуночкової аритмії.

Крім того, L-допа, L-тироксин, окситоцин та алкоголь можуть порушувати серцеву переносимість бета<sub>2</sub>-симпатоміметиків.

Супутнє застосування інгібіторів моноаміноксидази, в тому числі препаратів із подібними властивостями, таких як фуразолідон та прокарбазин, може викликати реакції гіперчутливості.

Пацієнтам, які отримують супутню анестезію за допомогою галогенізованих гідрокарбонатів, загрожує підвищений ризик розвитку аритмії.

Одночасне застосування інших бета-адренергічних препаратів може мати адитивний ефект.

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

Взаємодії будесоніду та формотеролу з іншими препаратами, що застосовуються для лікування астми, не спостерігалося.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

#### *Механізм дії та фармакодинамічні ефекти*

До складу СимбікОРТУ входять формотерол та будесонід, що мають різний механізм дії та проявляють адитивний ефект щодо зниження частоти загострень астми. Специфічні властивості будесоніду та формотеролу дозволяють застосовувати комбінацію для підтримуючої терапії та полегшення симптомів або для підтримуючої терапії астми.

#### *Будесонід*

Будесонід – це глюкокортикостероїд, що при інгаляції проявляє дозозалежну протизапальну дію у дихальних шляхах, призводячи до пом'якшення симптомів та зниження частоти загострень астми.

Інгаляційний будесонід викликає менш тяжкі небажані явища, ніж системні кортикостероїди. Точний механізм, що відповідає за протизапальний ефект глюкокортикостероїдів, невідомий.

#### *Формотерол*

Формотерол – це селективний бета<sub>2</sub>-адренергічний агоніст, що при інгаляційному застосуванні призводить до швидкої та довготривалої релаксації гладеньких м'язів бронхів у пацієнтів зі зворотною обструкцією дихальних шляхів.

Бронхорозширювальний ефект є дозозалежним, препарат починає діяти протягом 1-3 хвилин. Тривалість дії становить щонайменше 12 годин після одноразової дози.

#### *Симбікорт Турбухалер*

### **Астма**

#### *Клінічна ефективність підтримуючої терапії СимбікОРТОМ*

Клінічні дослідження у дорослих пацієнтів показали, що додавання формотеролу до будесоніду покращувало симптоми астми та функцію легень та знижувало частоту загострень.

#### *Клінічна ефективність підтримуючої терапії та застосування СимбікОРТУ для полегшення симптомів*

Застосування СимбікОРТУ для підтримуючої терапії та полегшення симптомів забезпечувало статистично та клінічно значуще зниження частоти тяжких загострень при порівнянні з усіма іншими терапіями.

У дослідженнях із пацієнтами, які потребували медичної уваги через гострі симптоми астми, застосування СимбікОРТУ дозволяло швидко та ефективно позбутися бронхоконстрикції подібно до салбутамолу та формотеролу.

### **ХОЗЛ**

У двох 12-тижневих дослідженнях оцінювався вплив препарату на функцію легень та частоту загострень (що визначалися як кількість курсів пероральних стероїдів та/або курс антибіотиків та/або госпіталізацій) у пацієнтів із тяжким ХОЗЛ. Середня кількість загострень на рік (як визначено вище) значно знизилася у групі Симбікорту порівняно із монотерапією формотеролом чи плацебо (середня частота 1,4 порівняно із 1,8-1,9 у групі плацебо/формотеролу).

### *Фармакокінетика.*

#### *Всмоктування*

Симбікорт Турбухалер та відповідні монопрепарати виявилися біоеквівалентними з огляду на системні експозиції будесоніду та формотеролу відповідно. Незважаючи на це, після застосування Симбікорту спостерігалось невелике зростання пригнічення кортизолу порівняно до застосування препаратів окремо. Різниця була визнана незначущою з погляду клінічної безпечності.

Ознак фармакокінетичної взаємодії будесоніду з формотеролом немає.

Фармакокінетичні показники відповідних речовин були подібними після застосування будесоніду та формотеролу у вигляді монопрепаратів або у складі Симбікорта Турбухалера. Після застосування фіксованої комбінації AUC будесоніду була незначно вищою, швидкість всмоктування та максимальна плазмова концентрація були трохи більшими, ніж при застосуванні окремо. Максимальна плазмова концентрація формотеролу після застосування фіксованої комбінації була подібною до вживання монопрепарату.

Інгаляційний будесонід швидко всмоктується; плазмова концентрація досягає максимуму протягом 30 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середній розподіл будесоніду в легенях після інгаляції через Турбухалер коливався від 32 % до 44 % отриманої дози. Системна біодоступність становить приблизно 49 % отриманої дози.

Інгаляційний формотерол швидко всмоктується; максимальна плазмова концентрація досягається протягом 10 хвилин після інгаляції. У дослідженнях середнє відкладення у легенях формотеролу після інгаляції через Турбухалер коливалося від 28% до 49% отриманої дози. Системна біодоступність становить приблизно 61% отриманої дози.

#### *Розподіл та метаболізм*

З білками зв'язується приблизно 50 % формотеролу та 90 % будесоніду. Об'єм розподілу формотеролу становить приблизно 4 л/кг, будесоніду – 3 л/кг. Формотерол дезактивується 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 із утворенням метаболітів з низькою глюкокортикостероїдною активністю. Глюкокортикостероїдна активність основних метаболітів, 6-бета-гідрокси-будесоніду та 16-альфа-гідрокси-преднізолону не перевищує 1 % аналогічної активності будесоніду. Ознак якоїсь метаболічної взаємодії чи реакцій заміщення між формотеролом та будесонідом немає.

#### *Виведення*

Переважаюча 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 в середньому 17 годин.

Будесонід метаболізується переважно за допомогою ферменту CYP3A4. Метаболіти будесоніду виводяться з сечею у незмінній 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 із плазми після внутрішньовенного введення становить приблизно 4 години.

Фармакокінетика будесоніду та формотеролу у пацієнтів із нирковою недостатністю невідома. У пацієнтів із хворобами печінки концентрації будесоніду та формотеролу у крові можуть бути підвищеними.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

*інгалятор:* дозатор червоного кольору, що обертається, на якому витиснений код Брайля, Кришка білого кольору. В середині кришки знаходяться п'ять ребер.

У вікні індикатора дозування зазначена цифра «60». Насадка має чотири стержні і може обертатися.

**Вміст:** гранули від білого до майже білого кольору, переважно округлі форми.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі нижче 30 °С.

**Упаковка.** По 60 порошку для інгаляцій у пластиковому інгаляторі; по 1 інгалятору в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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