МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-003336/09- 060515
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Форадил Комби

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер: ЛСР-003336/09

Торговое название: Форадил Комби

Группировочное название: Будесонид+Формотерол

Лекарственная форма: капсул с порошком для ингаляций набор

Состав

1 капсула ***Формотерола*** содержит: *действующее вещество*: формотерола фумарата дигидрат 0,012 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат до 25 мг; *оболочка капсулы:* желатин 100% (49,0 мг).

1 капсула ***Будесонида*** содержит: *действующее вещество:* будесонид 200 мкг или 400 мкг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат до 24,77 мг/24,54 мг; *оболочка капсулы (крышечка):* железа оксид красный (Е172) 0,086/0,12 %, м/м, титана диоксид (Е171) 2,0/2,46 %, м/м, вода 15,0/14,5 %, м/м, желатин 83,0/82,8 %, м/м. Капсула 400 мкг содержит также железа оксид черный (Е172) 0,075%, м/м, краситель пунцовый (Понсо 4R) 0,04%, м/м; *оболочка капсулы (корпус):* вода 14,5/14,5 %, м/м, желатин 85,5/85,5%, м/м.

Описание

Формотерол

Прозрачные бесцветные капсулы, с маркировкой CG на крышечке и FXF на корпусе или CG на корпусе и FXF на крышечке черными чернилами. Размер капсулы №3.

Содержимое капсулы – белого цвета легко сыпучий порошок.

Будесонид

Капсулы 200 мкг:

Твердые желатиновые капсулы №3 с крышечкой светло-розового цвета и бесцветным прозрачным корпусом. На капсуле нанесено  и «BUDE 200». Содержимое капсул – белый порошок.

Капсулы 400 мкг:

Твердые желатиновые капсулы №3 с крышечкой розового цвета и бесцветным прозрачным корпусом. На капсуле нанесено  и «BUDE 400». Содержимое капсул – белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство комбинированное (бета2-адреномиметик селективный+глюкокортикостероид местный)

АТХ код: R03 AK07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Формотерол

Формотерол является селективным агонистом бета$_2$-адренорецепторов. Он оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Действие препарата наступает быстро (в пределах 1-3 минут) и сохраняется в течение 12 часов после ингаляции. При применении терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях.

Формотерол тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток. В экспериментах на животных были показаны некоторые противовоспалительные свойства препарата, такие как способность препятствовать развитию отека и накоплению клеток воспаления.

Клинические исследования показали, что препарат эффективно предотвращает бронхоспазм, вызываемый вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином. Поскольку бронхорасширяющий эффект формотерола остается выраженным в течение 12 часов после ингаляции, применение препарата 2 раза в сутки для длительной поддерживающей терапии позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких в дневное и ночное время.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения формотерол также вызывает быстрое наступление бронхорасширяющего эффекта и улучшение качества жизни.

Будесонид

Будесонид является глюкокортикостероидом (ГКС) для ингаляционного применения, практически не обладающим системным действием. Как и другие ингаляционные глюкокортикостероиды, будесонид оказывает фармакологические эффекты посредством взаимодействия с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами. Будесонид оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, увеличивает продукцию липокортина, являющегося ингибитором фосфолипазы А2, тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез продуктов метаболизма арахидоновой кислоты - циклических эндоперекисей и простагландинов; предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает выраженность процессов инфильтрации и грануляции, образование субстанции хемотаксиса (что объясняет эффективность при аллергических реакциях замедленного типа); тормозит высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток (аллергическая реакция немедленного типа). Увеличивает количество "активных" бета-адренорецепторов, восстанавливает реакцию пациента на бронходилятаторы, позволяя уменьшить частоту их применения, уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и уменьшает гиперреактивность дыхательных путей; мукоцилиарный клиренс. Терапевтический эффект препарата у пациентов, нуждающихся в лечении ГКС, развивается в среднем в течение 10 дней после начала терапии. При регулярном применении у пациентов с бронхиальной астмой будесонид уменьшает выраженность хронического воспаления в легких и таким образом улучшает их функцию, облегчает

симптомы бронхиальной астмы, снижает гиперреактивность бронхов и предупреждает развитие обострения заболевания.

Фармакокинетика

Формотерол

Всасывание

После однократной ингаляции 120 мкг здоровыми добровольцами формотерол быстро всасывается; максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 266 пмоль/л и достигается в течение 5 минут после ингаляции. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Абсорбция - 65%, TC_{max} – 0,5-1 ч. У пациентов с ХОБЛ, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, его концентрация в плазме крови, измеренная через 10 минут, 2 часа и 6 часов после ингаляции, находилась в диапазонах 11,5-25,7 пмоль/л и 23,3-50,3 пмоль/л соответственно.

При изучении суммарной экскреции формотерола и его (R,R) и (S,S) энантиомеров с мочой, показано, что концентрация в системном кровотоке повышается пропорционально величине ингалируемой дозы (12-96 мкг).

После ингаляционного применения препарата в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель экскреция препарата в неизмененном виде с мочой у пациентов с бронхиальной астмой увеличивалась на 63-73%, а у пациентов с ХОБЛ – на 19-38%. Это указывает на некоторую кумуляцию препарата в плазме крови после многократных ингаляций. При этом не отмечалось большей кумуляции одного из энантиомеров формотерола по сравнению с другим после повторных ингаляций.

Так же, как это сообщалось и для других лекарственных средств, применяемых в виде ингаляций, большая часть препарата, применяемого с помощью ингалятора, проглатывается (около 90%) и затем всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При применении 80 мкг 3Н-меченого препарата внутрь у двух здоровых добровольцев абсорбировалось по меньшей мере 65% препарата.

Связывание с белками плазмы крови и распределение

Связывание препарата с белками плазмы составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки - 34%.

В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.

Метаболизм

Основным путем метаболизма формотерола является прямая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Другой путь метаболизма - О-деметилирование с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронидацией).

Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию препарата с сульфатом с последующим деформилированием. Множество изоферментов участвуют в процессах глюкуронидации (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и О-деметилирования (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) препарата, что предполагает низкую вероятность лекарственного взаимодействия посредством ингибирования какого-либо изофермента, принимающего участие в метаболизме формотерола. В терапевтических концентрациях препарат не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450.

Выведение

У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10% и 7% дозы, соответственно, определялось в моче в неизмененном виде. Рассчитанные доли (R,R) и (S,S) энантиомеров неизмененного препарата в моче составляют 40% и 60%, соответственно, после применения дозы формотерола (12-120 мкг) однократно у здоровых добровольцев и после однократного и повторного применения дозы формотерола у пациентов с бронхиальной астмой.

Активное вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма: почками - 70%, через кишечник - 30%. Почечный клиренс препарата составляет 150 мл/мин. $T_{1/2}$ - 2-3 ч.

У здоровых добровольцев конечный период полувыведения препарата из плазмы крови после однократной ингаляции формотерола в дозе 120 мкг составляет 10 ч; конечный период полувыведения (R,R) и (S,S) энантиомеров, рассчитанный по экскреции с мочой, составлял 13,9 и 12,3 часа, соответственно.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

После корректировки по массе тела фармакокинетические параметры формотерола у мужчин и женщин не имеют существенных различий.

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

Фармакокинетика формотерола у пациентов ≥ 65 лет не изучалась.

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

В клиническом исследовании у детей в возрасте 5-12 лет с бронхиальной астмой, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, экскреция неизмененного формотерола с мочой увеличивалась на 18-84% по сравнению с соответствующим показателем, измеренным после первой дозы.

В клинических исследованиях у детей в моче определялось около 6% неизмененного препарата.

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

Фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек не изучалась.

Будесонид

Абсорбция

Будесонид быстро и полностью абсорбируется после ингаляции, максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается сразу после применения. После ингаляции будесонида с учетом оседания препарата на слизистой ротоглотки абсолютная биодоступность составляет 73%. Абсолютная биодоступность при приеме препарата внутрь составляет ± 10%.

Распределение

Объем распределения препарата составляет 3 л/кг. В исследованиях будесонид накапливался в селезенке, лимфатических узлах, вилочковой железе, коре надпочечников, репродуктивных органах и бронхах, а также проникал через плацентарный барьер.

Метаболизм

Будесонид не метаболизируется в легких. Системный клиренс ингаляционно введенного препарата - 0,5 л/мин. Связь с белками плазмы - 88%. После всасывания препарат практически полностью (около 90%) метаболизируется в печени с образованием нескольких неактивных метаболитов (биологическая активность в 100 раз меньше по сравнению с будесонидом), включая 6ß-гидроксибудесонид и 16α-гидроксипреднизолон (системный клиренс – 1,4 л/мин). Будесонид обладает высоким системным клиренсом - 84 л/ч и коротким периодом полувыведения - 2,8 ч.

Основной путь метаболизма будесонида в печени с помощью изофермента CYP3A4 системы P450 может изменяться под воздействием ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4.

Выведение

$T_{1/2}$ - 2-2,8 ч. Выводится через кишечник в виде метаболитов - 10%, почками - 70%. Концентрация будесонида в плазме крови увеличивается у пациентов с заболеванием печени.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты в возрасте < 18 лет

Фармакокинетика будесонида у детей не изучалась. Вместе с тем данные по другим ингаляционным препаратам, содержащим будесонид, позволяют предположить, что клиренс препарата у детей старше 3 лет примерно на 50% выше по сравнению с взрослыми пациентами.

Показания к применению

Будесонид+Формотерол

Бронхиальная астма:

— недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и $ß_2$-агонистов короткого действия в качестве терапии по требованию;

— адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и $ß_2$-агонистами длительного действия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (при доказанной эффективности применения ГКС).

Противопоказания

Будесонид+Формотерол

- Повышенная чувствительность к формотеролу или любому другому компоненту препарата.
- Повышенная чувствительность к будесониду или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 6 лет.
- Период грудного вскармливания.
- Активный туберкулез легких.

Не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если у Вас имеется одно из перечисленных заболеваний, перед применением препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Формотерол

Соблюдение особой осторожности при применении формотерола (особенно при уменьшении дозы) и тщательное наблюдение за пациентами требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца; нарушения ритма и проводимости сердца, особенно атриовентрикулярная блокада III степени; заболевания сердца в стадии декомпенсации (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени); идиопатический подклапанный аортальный стеноз; артериальная гипертензия тяжелой степени, аневризма аорты; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT корригированный > 0,44 сек), гипокалиемия, гипокальциемия и феохромоцитома.

Учитывая гипергликемический эффект, свойственный бета$_2$-адреномиметикам, включая формотерол, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный регулярный контроль концентрации глюкозы крови.

Будесонид

Поскольку будесонид не эффективен для купирования острого бронхоспазма, препарат не следует применять в качестве основной терапии при астматическом статусе или других острых астматических состояниях.

Следует соблюдать осторожность при применении будесонида у пациентов с неактивным туберкулезом легких, с грибковыми, бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей, циррозом печени, глаукомой, гипотиреозом. Также, учитывая возможность развития грибковых поражений, следует с осторожностью применять препарат при бронхоэктазах и пневмокониозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Формотерол

Безопасность применения формотерола при беременности и в период лактации до настоящего времени не установлена.

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая

польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Формотерол, так же как и другие β_2-адреномиметики, может угнетать родовую деятельность вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки).

Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко. Пациенткам, получающим лечение формотеролом, следует отказаться от грудного вскармливания.

Будесонид

В экспериментальных исследованиях у животных выявлено возможное тератогенное действие глюкокортикостероидов (ГКС). Нет данных о тератогенном действии будесонида или о наличии у препарата репродуктивной токсичности при применении у человека. Применение препарата в период беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости проведения терапии ГКС во время беременности их предпочтительно применять в виде ингаляций, так как глюкокортикостероиды для ингаляционного применения оказывают меньшее системное действие по сравнению с лекарственными формами для приема внутрь.

Будесонид выделяется в грудное молоко. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии препарата на фертильность нет. Исследования не выявили влияния на фертильность у животных при пероральном применении формотерола и подкожном введении будесонида.

Способ применения и дозы

Формотерол и будесонид предназначены для ингаляционного применения.

Препараты представляют собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только с помощью специального устройства – Аэролайзера, который входит в комплект упаковки.

Формотерол и будесонид следует применять индивидуально, в минимальной эффективной дозе.

При достижении контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии формотеролом, необходимо рассмотреть возможность постепенного уменьшения дозы препарата.

Уменьшение дозы формотерола проводят под регулярным врачебным контролем.

На фоне обострения бронхиальной астмы не следует проводить лечение формотеролом или изменять дозу препарата. Формотерол не следует применять для купирования острых приступов бронхиальной астмы.

При проведении терапии с использованием ингаляционного устройства следует постепенно подбирать дозу препарата до доз достаточных для поддержания терапевтического эффекта.

Будесонид+Формотерол

Взрослые

Предварительная ингаляция бета-адреномиметиков расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида в дыхательные пути и усиливает его терапевтический эффект, поэтому поддерживающая терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ проводится в следующей последовательности:

1 - ингаляция формотерола,

2 - ингаляция будесонида.

1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в сутки.

Не следует превышать максимальную рекомендованную дозу препарата для взрослых (48 мкг в сутки).

Учитывая, что максимальная суточная доза формотерола составляет 48 мкг, при необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в сутки для облегчения симптомов бронхиальной астмы. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, чаще, чем 2 дня в неделю), пациенту следует проконсультироваться с врачом для рассмотрения вопроса об изменении терапии, так как это может указывать на ухудшение течения заболевания.

2. Минимальная доза будесонида в одной капсуле составляет 200 мкг. Не следует применять препарат, если требуется применение однократной дозы менее 200 мкг. У взрослых пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести лечение начинают с минимальной эффективной дозы, составляющей 200 мкг/день. Поддерживающая доза будесонида для взрослых пациентов составляет 400-800 мкг в сутки в 2 приема (по 200-400 мкг 2 раза в сутки).

При обострении бронхиальной астмы во время перевода пациента с применения

лекарственных форм ГКС для приема внутрь на ингаляционные формы или при уменьшении дозы лекарственных форм ГКС для приема внутрь будесонид следует применять в дозе 1600 мкг/сут в 2-4 приема.

Дети в возрасте ≥ 6 лет

1. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мкг 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 24 мкг в сутки.

2. В связи с отсутствием клинического опыта у детей младше 6 лет будесонид не следует применять у пациентов этой возрастной группы.

Лечение у детей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести следует начинать с дозы 200 мкг/день. Доза будесонида для регулярной поддерживающей терапии составляет 100-200 мкг 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу будесонида можно повышать до максимальной - 800 мкг/сут.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек. На основе данных фармакокинетики будесонида при применении внутрь маловероятно, что у таких пациентов системное воздействие препарата может изменяться клинически значимо.

Нарушение функции печени

Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени, однако будесонид выводится главным образом печенью. В связи с этим препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести маловероятно существенное изменение воздействия препарата с учетом фармакокинетических показателей будесонида при приеме внутрь.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов старше 65 лет.

Инструкция по проведению ингаляции

Для обеспечения правильного применения препарата медицинской сестре или врачу следует обучить пациента правильной технике использования ингалятора; разъяснить, что применять капсулы с порошком для ингаляций следует только с помощью Аэролайзера; предупредить

пациента, что капсулы предназначены только для ингаляционного применения и не предназначены для проглатывания. У детей и подростков ингаляции будесонида и формотерола следует проводить под наблюдением взрослых. Необходимо убедиться, что ребенок правильно выполняет технику ингаляции.

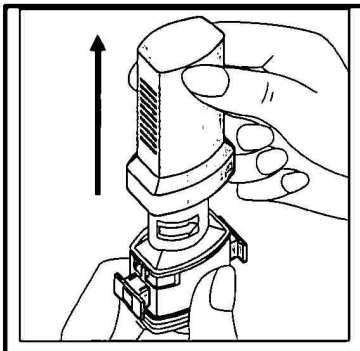
Важно предупредить пациента, что при разрушении желатиновой капсулы маленькие кусочки желатина в результате ингаляции могут попасть в рот или горло. Для того чтобы свести данное явление к минимуму, не следует прокалывать капсулу более 1 раза.

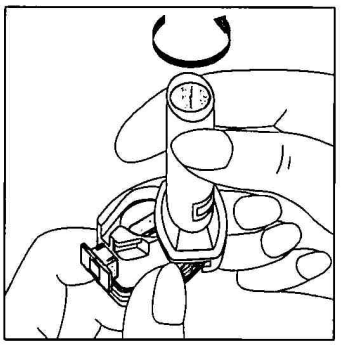
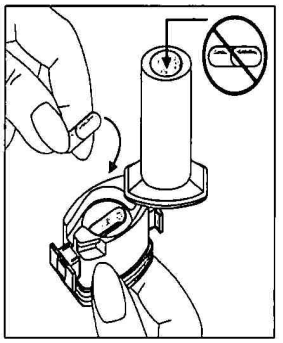
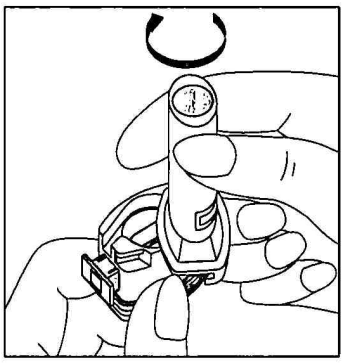
Вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед применением (см. также Инструкцию по применению Аэролайзера.).

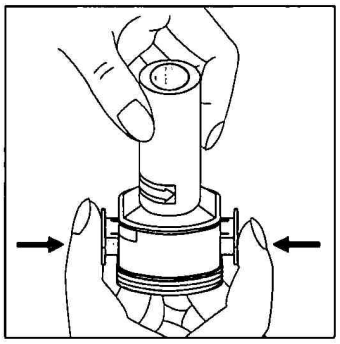
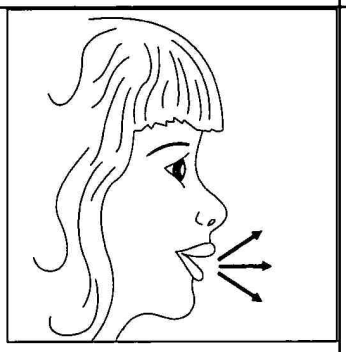
Полоскание полости рта водой после ингаляции будесонида может предотвратить развитие раздражения слизистой рта и глотки, а также снизить риск развития системных нежелательных явлений.

Имеются отдельные сообщения о случайном проглатывании капсул препарата целиком. Большинство таких случаев не связаны с развитием нежелательных явлений. Медицинской сестре или врачу следует обучить пациента правильной технике применения препарата, особенно, если после ингаляций у пациента не наступает улучшение дыхания.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЭРОЛАЙЗЕРА

	1. Снимите колпачок с Аэролайзера.

	2. Крепко держите Аэролайзер за основание, поверните мундштук в направлении стрелки
	3. Поместите капсулу в ячейку, находящуюся в основании Аэролайзера (она имеет форму капсулы). Помните, что вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед проведением ингаляции.
	4. Повернув мундштук, закройте Аэролайзер.

	Держа Аэролайзер в строго вертикальном положении, один раз надавите до конца на голубые кнопки, расположенные по бокам Аэролайзера. Затем отпустите их. Примечание. На данном этапе при прокалывании капсулы она может разрушиться, вследствие чего маленькие кусочки желатина могут попасть Вам в рот или горло. Поскольку желатин съедобен, это не причинит Вам никакого вреда. Для того, чтобы капсула не разрушалась полностью, следует выполнять следующие требования: не прокалывать капсулу более одного раза; соблюдать правила хранения; вынимать капсулу из блистера только непосредственно перед проведением ингаляции.
	6. Сделайте полный выдох.
	Возьмите мундштук в рот и слегка откиньте голову назад. Плотно обхватите мундштук губами и сделайте быстрый равномерный, максимально глубокий вдох. Вы должны услышать характерный дребезжащий звук, создаваемый вращением капсулы и распылением порошка. Если Вы не услышали характерного звука, то надо открыть Аэролайзер и посмотреть, что произошло с капсулой. Возможно, она застряла в ячейке. В этом случае Вам нужно аккуратно извлечь капсулу. Ни в коем случае не пытайтесь высвободить

	капсулу путем повторных нажатий на кнопки по бокам Аэролайзера.
	8. Если при вдыхании Вы услышали характерный звук, задержите дыхание как можно дольше. В это же время выньте изо рта мундштук. Затем сделайте выдох. Откройте Аэролайзер и посмотрите, не остался ли в капсуле порошок. Если в капсуле остался порошок, проделайте повторно действия, описанные в пунктах 6-8.
	После окончания процедуры ингаляции откройте Аэролайзер, извлеките пустую капсулу, закройте мундштук и закройте Аэролайзер колпачком. Как ухаживать за Аролайзером Для удаления остатков порошка протрите мундштук и ячейку сухой тканью. Можно также пользоваться мягкой кисточкой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления (НЯ), выявленные в клинических исследованиях, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы нежелательные явления распределены в порядке уменьшения значимости. Поскольку в постмаркетинговом периоде сообщения о НЯ поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным, в связи с чем для данных НЯ указано *«частота неизвестна»*.

Формотерол

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - реакции повышенной

чувствительности, такие как артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, сыпь.

Нарушения психики: нечасто - ажитация, чувство тревоги, повышенная возбудимость, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, тремор; нечасто – головокружение; очень редко - нарушения вкуса.

Нарушения со стороны сердца: часто - ощущение сердцебиения; нечасто – тахикардия; очень редко - периферические отеки; частота неизвестна - стенокардия, нарушение ритма сердца, в т.ч. фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы, тахиаритмия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – бронхоспазм, включая парадоксальный, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани; частота неизвестна - кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – тошнота.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечный спазм, миалгии.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна - уменьшение содержания калия в сыворотке крови, увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, повышение артериального давления (включая артериальную гипертензию).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - сыпь.

Будесонид

Нарушения со стороны эндокринной системы: редко – подавление функции коры надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, гиперкортицизм, гипокортицизм, задержка роста у детей и подростков.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – катаракта, глаукома.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, зуд; частота неизвестна - контактный дерматит (реакция гиперчувствительности замедленного типа (IV).

Нарушения психики: частота неизвестна - психомоторная гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессия, агрессивное поведение, нарушения поведения (особенно у детей).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – затруднение глотания; частота неизвестна – нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - снижение минеральной плотности костной ткани.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель; редко - парадоксальный бронхоспазм, кандидоз слизистой оболочки полости рта и гортани, раздражение глотки, дисфония, разрешающаяся после прекращения терапии будесонидом или после уменьшения дозы.

В 3-х летнем клиническом исследовании при применении будесонида у пациентов с ХОБЛ отмечалось увеличение частоты развития подкожных гематом (10%) и пневмонии (6%) по сравнению с группой плацебо (4% и 3%, при $p< 0,001$ и $p<0,01$ соответственно).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Формотерол

Симптомы

Передозировка формотеролом, вероятно, может привести к развитию явлений, характерных для бета$_2$-адреномиметиков: тошнота, рвота, головная боль, тремор, сонливость, ощущение сердцебиения, тахикардия, желудочковая аритмия, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, артериальная гипертензия.

Лечение

Показано проведение поддерживающей и симптоматической терапии. В серьезных случаях необходима госпитализация.

Может рассматриваться применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов, под тщательным медицинским наблюдением при условии соблюдения чрезвычайной осторожности, так как использование таких средств может вызвать бронхоспазм.

Будесонид

Будесонид обладает низкой острой токсичностью. Однократная ингаляция большого количества препарата может привести к временному подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что не требует экстренной терапии.

При передозировке будесонидом лечение может быть продолжено в дозах, достаточных для поддержания терапевтического эффекта.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Формотерол

Формотерол, так же как и другие бета$_2$-адреномиметики, следует с осторожностью применять у пациентов, получающих такие лекарственные средства, как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, антибиотики макролиды, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, а также другие препараты, способные удлинять интервал QT, так как в этих случаях действие адреномимиетиков на сердечно-сосудистую систему может усиливаться. При применении препаратов, способных удлинять интервал QT, повышается риск возникновения желудочковых аритмий.

Одновременное применение других симпатомиметических средств может приводить к усугублению побочных эффектов формотерола.

Одновременное применение производных ксантина, глюкокортикостероидов или диуретиков может усиливать потенциальное гипокалиемическое действие бета$_2$-адреномиметиков.

У пациентов, получающих анестезию с использованием галогенизированных углеводородов, повышается риск развития аритмии.

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять действие формотерола. В связи с этим не следует применять формотерол одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли), если только к применению такой комбинации препаратов не вынуждают какие-либо чрезвычайные причины.

Будесонид

Применение препарата вместе с ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, амиодарон, кларитромицин) может привести к снижению метаболизма будесонида и повышению его системной концентрации. При применении будесонида вместе с ингибиторами изофермента CYP3A4 следует регулярно контролировать функцию коры надпочечников и при необходимости изменять дозу будесонида.

При применении будесонида вместе с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4

(например, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин), возможно ускорение метаболизма будесонида и снижение его системной концентрации. Метандростенолон, эстрогены усиливают действие будесонида.

Особые указания

Формотерол

Показано, что при применении формотерола улучшается качество жизни пациентов с ХОБЛ. Формотерол относится к классу бета$_2$-адреномиметиков длительного действия. На фоне применения другого бета$_2$-адреномиметика длительного действия, салметерола, отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой (13 из 13176 пациентов) по сравнению с плацебо (3 из 13179 пациентов). Клинических исследований по оценке частоты развития летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой, на фоне применения формотерола не проводилось.

Противовоспалительная терапия

У пациентов с бронхиальной астмой формотерол следует применять только в качестве дополнительного лечения при недостаточном контроле симптомов на фоне монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами или при тяжелой форме заболевания, требующей применения комбинации ингаляционного кортикостероида и β_2-агониста длительного действия. Формотерол не следует применять одновременно с другими β_2-агонистами длительного действия. При применении формотерола необходимо оценить состояние пациента в отношении адекватности применяемой противовоспалительной терапии. После начала лечения формотеролом пациенту следует рекомендовать продолжать противовоспалительную терапию без изменений, даже в том случае, если будет отмечено улучшение состояния.

Для купирования острого приступа бронхиальной астмы следует применять бета$_2$-адреномиметики короткого действия. При внезапном ухудшении состояния пациенты должны немедленно обращаться за медицинской помощью.

Тяжелые обострения бронхиальной астмы

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших формотерол в течение 4-х недель, отмечалось увеличение частоты развития тяжелых обострений бронхиальной астмы (0,9% при режиме дозирования 10-12 мкг 2 раза в сутки,

1,9% - при 24 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с группой плацебо (0,3%), особенно у детей 6-12 лет.

В двух крупных контролируемых клинических исследованиях, включавших 1095 взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, тяжелые обострения бронхиальной астмы (требовавшие госпитализации) чаще наблюдались у пациентов, получавших формотерол в дозе 24 мкг 2 раза в сутки (9/271, 3,3%), по сравнению с группами формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки (1/275, 0,4%), плацебо (2/277, 0,7%) и альбутерола (2/272, 0,7%).

При применении формотерола в течение 16 недель в другом крупном клиническом исследовании, включавшем 2085 взрослых пациентов и подростков, не выявлено увеличения частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы в зависимости от увеличения дозы формотерола. Однако в данном исследовании частота развития тяжелых обострений была выше в группе формотерола (при режиме дозирования 24 мкг 2 раза в сутки - 2/527, 0,4%, при 12 мкг 2 раза в сутки – 3/527, 0,6%) по сравнению с плацебо (1/517, 0,2%). В открытой фазе этого исследования при применении формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки (при необходимости пациенты могли использовать еще до двух дополнительных доз препарата) частота тяжелых обострений бронхиальной астмы составляла 1/517, 0,2%.

В 52-недельном многоцентровом, рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем 518 детей в возрасте от 6 до 12 лет, частота развития тяжелых обострений бронхиальной астмы была выше при применении формотерола в дозах 24 мкг 2 раза в сутки (11/171, 6,4%), 12 мкг 2 раза в сутки (8/171, 4,7%) по сравнению с плацебо (0/176, 0,0%).

Однако результаты вышеуказанных клинических исследований не позволяют дать количественную оценку частоты развития тяжелых обострений бронхиальной астмы в различных группах.

Гипокалиемия

Следствием терапии бета$_2$-адреномиметиками, включая формотерол, может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Гипокалиемия может увеличить предрасположенность к развитию аритмий.

Так как данное действие препарата может быть усилено гипоксией и сопутствующим лечением, особую осторожность следует соблюдать у пациентов с бронхиальной астмой тяжелой степени. В этих случаях рекомендуется регулярный контроль содержания калия в

сыворотке крови.

Парадоксальный бронхоспазм

Так же как и при проведении другой ингаляционной терапии, следует учитывать возможность развития парадоксального бронхоспазма. При развитии данного состояния следует немедленно отменить препарат и назначить альтернативное лечение.

Будесонид

Для обеспечения поступления будесонида в легкие важно проинструктировать пациентов правильно поводить ингаляции препарата в соответствии с инструкцией по применению.

Следует проинформировать пациента о том, что препарат предназначен не для купирования приступов, а для регулярного ежедневного профилактического применения даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы.

При развитии парадоксального бронхоспазма следует сразу же прекратить применение будесонида, оценить состояние пациента и при необходимости начать терапию другими лекарственными препаратами. Парадоксальный бронхоспазм необходимо немедленно купировать с помощью β_2-адреномиметика короткого действия. Пациенту всегда следует иметь в распоряжении ингалятор с β_2-адреномиметиком короткого действия для купирования обострений бронхиальной астмы.

Следует проинформировать пациента о необходимости обращения к врачу при ухудшении состояния (увеличении потребности в бронходиляторах короткого действия, усилении приступов одышки). В таких случаях необходимо провести обследование и рассмотреть вопрос о возможности увеличения дозы ингаляционных ГКС или ГКС для приема внутрь.

Для снижения риска развития кандидозной инфекции полости рта и глотки рекомендуется тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата. При развитии кандидозной инфекции полости рта и глотки возможно проведение местной противогрибковой терапии без прекращения лечения будесонидом.

При обострении бронхиальной астмы следует увеличить дозу будесонида или в случае необходимости провести лечение коротким курсом системных ГКС и/или применить антибиотикотерапию при развитии инфекции.

Необходимо регулярно контролировать динамику роста детей и подростков, получающих длительную терапию ингаляционными ГКС. При задержке роста следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы ингаляционных ГКС (применение минимальной

эффективной дозы) и направления ребенка на консультацию к аллергологу.

Отдаленные последствия задержки роста (влияние на окончательный рост взрослого) у детей, получающих терапию ингаляционными ГКС, не изучены. Адекватного исследования возможности компенсировать возникшее отставание в росте у детей после отмены терапии пероральными ГКС не проводилось.

Будесонид обычно не оказывает влияния на функцию надпочечников. Однако у некоторых пациентов при длительном применении в рекомендованных суточных дозах может отмечаться системное действие будесонида.

При применении ингаляционных ГКС в высоких дозах или в течение длительного периода времени возможно развитие системных нежелательных явлений (однако реже, чем при применении ГКС для приема внутрь), таких как подавление функции коры надпочечников, гиперадренокортицизм/синдром Иценко-Кушинга, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, реакции гиперчувствительности, катаракта, глаукома и, реже, ряд нарушений поведения, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, возбуждение, депрессию или агрессивность (особенно у детей).

Пациенты с гормононезависимой бронхиальной астмой

У пациентов с гормононезависимой бронхиальной астмой терапевтический эффект будесонида развивается в среднем в течение 10 дней после начала лечения. В начале терапии будесонидом у пациентов с повышенной бронхиальной секрецией к ингаляциям препарата возможно добавление к терапии ГКС для приема внутрь коротким курсом (длительностью около 2 недель).

Пациенты с гормонозависимой бронхиальной астмой

Следует стабилизировать состояние пациента при переходе от приема ГКС внутрь к ингаляционному применению будесонида.

В течение первых 10 дней применяют высокие дозы будесонида в комбинации с применявшимися ранее ГКС для приема внутрь в прежней дозе. Затем суточную дозу ГКС для приема внутрь постепенно снижают (по 2,5 мг каждый месяц в пересчете на преднизолон) до минимально возможного уровня. Не следует резко прерывать лечение ГКС, включая будесонид.

В первые месяцы после перехода следует тщательно контролировать состояние пациента до восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, достаточной

для обеспечения адекватной реакции на стрессовые ситуации (например, травму, хирургическое вмешательство или тяжелую инфекцию). Следует регулярно контролировать показатели функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В ряде случаев пациенту с нарушением функции коры надпочечников может понадобиться дополнительное применение ГКС для приема внутрь в период стрессовых ситуаций. Данной категории пациентов рекомендуется всегда иметь при себе предупреждающую карточку, с указанием, что они в стрессовых ситуациях нуждаются в дополнительном системном применении ГКС.

При переводе пациентов с системных ГКС на ингаляционную терапию будесонидом могут проявляться такие реакции, как аллергический ринит, экзема, заторможенность, боль в мышцах и суставах, иногда тошнота и рвота, которые ранее купировались приемом системных ГКС. Лечение указанных реакций следует проводить антигистаминными препаратами или ГКС для местного применения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения формотерола возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами в период применения препарата.

В связи с возможностью развития психоневрологических симптомов при применении будесонида следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсул с порошком для ингаляций набор.

По 10 капсул с формотеролом в блистер. По 10 капсул с будесонидом в блистер. По 3 или 6 блистеров с капсулами с формотеролом 12 мкг и по 1,3,6 или 12 блистеров с капсулами с будесонидом 200 мкг или 400 мкг в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) и инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом месте, при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Препарат не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фармасьютика С.А., Испания/ Novartis Pharma AG, Switzerland, manufactured by Novartis Farmaceutica S.A., Spain

Адрес:

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария/Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

Чудаков Д.В.

Генеральный Директор

ООО «Новартис Фарма»