МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005623- 220120
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РЕСПИФОРБ® КОМБИ

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Респифорб® Комби.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Будесонид + Формотерол [набор].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсул с порошком для ингаляций набор.

СОСТАВ:

1 капсула будесонида содержит:

Ингредиенты	**Содержание в одной дозе**	
	200 мкг/доза	**400 мкг/доза**
Действующее вещество:		
Будесонид	200 мкг	400 мкг
Вспомогательные вещества:		
Лактозы моногидрат	до 25,0 мг	до 25,0 мг
Капсула		
Капсула твердая	1 шт (50 мг)	1 шт (50 мг)
В том числе:		
Корпус капсулы		
Каррагинан	0,6000 мг	0,6000 мг
Калия ацетат	0,4500 мг	0,4500 мг
Вода очищенная	1,5000 мг	1,5000 мг
Гипромеллоза	до 30,0000 мг	до 30,0000 мг
Крышечка капсулы		
Каррагинан	0,4000 мг	0,4000 мг
Калия ацетат	0,3000 мг	0,3000 мг
Вода очищенная	1,0000 мг	1,0000 мг
Краситель железа оксид черный (Е172)	-	0,1004 мг
Краситель железа оксид красный (Е172)	0,1342 мг	0,6024 мг
Титана диоксид (Е171)	0,0230 мг	0,1631 мг
Гипромеллоза	до 20,0000 мг	до 20,0000 мг

1 капсула формотерола содержит:

Ингредиенты	Содержание в одной дозе
Действующее вещество:	
Формотерола фумарата дигидрат[1]	12,0 мкг
Вспомогательные вещества:	
Лактозы моногидрат	до 25,0 мг
Капсула:	
Капсула твердая	1 шт (50 мг)
В том числе:	
Корпус капсулы:	
Каррагинан	0,6000 мг
Калия ацетат	0,4500 мг
Вода очищенная	1,5000 мг
Гипромеллоза	до 30,0000 мг
Крышечка капсулы:	
Каррагинан	0,4000 мг
Калия ацетат	0,3000 мг
Вода очищенная	1,0000 мг
Краситель зеленый прочный FCF (E143)	0,0060 мг
Краситель хинолиновый желтый (E104)	0,0040 мг
Титана диоксид	0,6526 мг
Гипромеллоза	до 20,0000 мг

[1] В состав включен избыток действующего вещества до 10 % формотерола для компенсации потерь во время производства и внутри ингалятора при применении.

Описание

Будесонид:

Дозировка 200 мкг

Капсулы № 3 с прозрачным бесцветным корпусом и красновато-коричневой непрозрачной крышечкой, содержащие белый или почти белый порошок.

Дозировка 400 мкг

Капсулы № 3 с прозрачным бесцветным корпусом и темно-коричневой непрозрачной крышечкой, содержащие белый или почти белый порошок.

Формотерол:

Капсулы № 3 с прозрачным бесцветным корпусом и голубовато-зеленой непрозрачной крышечкой, содержащие белый или почти белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство комбинированное (β_2-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный).

Код АТХ: R03AK07.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Формотерол

Формотерол является селективным агонистом β_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 пассивно сенсибилизированных легких человека. В доклинических исследованиях были показаны некоторые противовоспалительные свойства формотерола, такие как способность препятствовать развитию отека и накоплению воспалительных клеток.

В доклинических исследованиях *in vitro* было показано, что рацемический формотерол и его (R,R) и (S,S) энантиомеры являются высокоселективными агонистами β_2-адренорецепторов. (S,S) энантиомер был в 800-1000 раз менее активен, чем (R,R) энантиомер и не оказывал негативного воздействия на активность (R,R) энантиомера в отношении влияния на гладкую мускулатуру трахеи. Не было получено фармакологических доказательств преимущества применения одного из этих двух энантиомеров, по сравнению с рацемической смесью.

В клинических исследованиях показано, что формотерол эффективно предотвращает бронхоспазм, вызванный 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, применяемый в виде ингаляций при помощи ингалятора, поставляемого вместе с препаратом Респифорб® Комби в дозах по 12 или 24 мкг 2 раза в день, вызывает быстрое наступление бронхорасширяющего эффекта, который продолжается в течение минимум 12 часов и сопровождается улучшением качества жизни.

Будесонид

Будесонид является глюкокортикостероидом (ГКС) с выраженным местным действием и практически не обладает системным действием. Как и другие ингаляционные ГКС, будесонид оказывает фармакологические эффекты посредством взаимодействия с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами, вследствие чего подавляется производство различных цитокинов, хемокинов, ферментов и молекул клеточной адгезии. Максимальный 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.

Фармакокинетика

Формотерол

Терапевтический диапазон доз формотерола составляет от 12 мкг до 24 мкг 2 раза в день. Данные по фармакокинетике формотерола получены у здоровых добровольцев после ингаляции формотерола в дозах, превышающих рекомендуемые, и у пациентов с ХОБЛ после ингаляции формотерола в терапевтических дозах.

Всасывание

После однократной ингаляции 120 мкг здоровыми добровольцами формотерол быстро всасывается в плазму крови, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 266 пмоль/л и достигалась через 5 минут после ингаляции.

У пациентов с ХОБЛ, получавших препарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, концентрация формотерола 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.

В исследованиях, изучавших суммарное выведение формотерола и его (R,R) и (S,S) энантиомеров с мочой, было показано, что количество формотерола повышается пропорционально дозе (12-96 мкг).

После ингаляционного применения формотерола в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель выведение неизмененного формотерола почками у пациентов с бронхиальной астмой увеличивалось на 63-73%, а у пациентов с ХОБЛ – на 19-38%. Это указывает на некоторую кумуляцию формотерола 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 формотерола в этом случае проглатывается (около 90 %) и затем всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При применении 80 мкг 3Н-меченого формотерола внутрь у двух здоровых добровольцев всасывалось, по меньшей мере, 65 % дозы.

Распределение

Связывание препарата с белками плазмы крови составляет 61-64 %, связывание с альбумином сыворотки крови – 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 формотерола 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) формотерола, что предполагает низкую вероятность лекарственного взаимодействия посредством ингибирования какого-либо изофермента, принимающего участие в метаболизме формотерола. В терапевтических концентрациях формотерол не ингибирует изоферменты системы цитохрома Р450.

Выведение

У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших формотерол в дозе 12 мкг или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10 % и 7 % дозы, соответственно, определялось в моче в виде неизмененного вещества.

Рассчитанные доли (R,R) и (S,S) энантиомеров неизмененного вещества в моче составляют 40 % и 60 %, соответственно, после применения дозы формотерола (12-120 мкг) однократно у здоровых добровольцев и после однократного и повторного применения у пациентов с бронхиальной астмой.

Активное вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма: около 2/3 от применяемой внутрь дозы выводится почками, около 1/3 – через кишечник. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл/мин.

У здоровых добровольцев конечный период полувыведения 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 выведению 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, выведение неизмененного формотерола с мочой увеличивалось на 18-84 % по сравнению с соответствующим показателем, измеренным после первой дозы.

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

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

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

Будесонид

Всасывание

Будесонид быстро всасывается в легких, максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается сразу после применения. После ингаляции будесонида с учетом оседания на слизистой ротоглотки абсолютная биодоступность составляет 73 %. Вследствие выраженного метаболизма в печени, всасывается лишь 10-13 % будесонида, попавшего в желудочно-кишечный тракт.

Распределение

Связывание будесонида с белками плазмы крови составляет от 85 до 90 % при концентрации от 1 до 100 нмоль. Будесонид широко распределяется в тканях. Объем распределения будесонида в равновесном состоянии составляет около 183-301 л. В доклинических исследованиях будесонид накапливался в высокой концентрации в селезенке, лимфатических узлах, вилочковой железе, коре надпочечников, репродуктивных органах и бронхах, а также проникал через гематоплацентарный барьер. Будесонид проникает в грудное молоко. Среднее соотношение концентрации молоко/кровь матери

составило 0,46. Расчетная суточная доза, получаемая ребенком с молоком, составляет 0,3% от суточной материнской дозы. Даже при условии абсолютной биодоступности у ребенка после приема внутрь с молоком, концентрация в крови младенца в 600 раз меньше таковой у матери.

Метаболизм

Будесонид не метаболизируется в легких.

После всасывания препарат метаболизируется в печени с образованием нескольких неактивных метаболитов, включая 6β-гидроксибудесонид и 16α-гидроксипреднизолон.

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

Выведение

У здоровых добровольцев после ингаляции меченного радиоактивным изотопом будесонида (через дозирующий ингалятор), примерно 32 % от дозы были выявлены в моче, а 15 % от дозы – в кале. После ингаляции в моче обнаруживался 16α-гидроксипреднизолон, но не будесонид.

Будесонид обладает высоким системным клиренсом – 84 л/ч и коротким периодом полувыведения – 2,8-5 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

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

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.

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

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

Показания к применению

Бронхиальная астма:

- недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и β_2-агонистов короткого действия в качестве терапии по требованию;

- адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β_2-агонистами длительного действия.

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

Противопоказания

- 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.
- Для будесонида – 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

Формотерол

Соблюдение особой осторожности при применении формотерола (особенно с точки зрения режима дозирования) и тщательное наблюдение пациента требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца; нарушения сердечного ритма и проводимости, особенно атриовентрикулярная блокада III степени; заболевания сердца в стадии декомпенсации (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени); идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз; артериальная гипертензия тяжелой степени; аневризма; феохромоцитома; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QTc (QT корригированный > 0,44 сек).

Учитывая гипергликемический эффект, свойственный β_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.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В 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 у человека, в связи с чем следует прекратить грудное вскармливание при необходимости применения препарата в данный период.

Будесонид

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения будесонида у беременных женщин не проводилось.

По результатам крупного эпидемиологического исследования, применение ингаляционного будесонида во время беременности, неблагоприятного воздействия на плод или новорожденного, не выявлено.

В доклинических исследованиях выявлено возможное тератогенное и фетотоксическое действие ГКС.

Будесонид выделяется в грудное молоко.

Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Данных о влиянии препарата на фертильность нет. В доклинических исследованиях не выявлено влияния на фертильность при пероральном применении формотерола и подкожном введении будесонида.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Респифорб® Комби предназначен для ингаляционного применения у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше.

Препарат Респифорб® Комби представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, которые следует применять только с помощью специального ингалятора, который входит в комплект упаковки. Препарат не предназначен для приема внутрь.

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

При достижении контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии формотеролом необходимо рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата. Снижение 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 достижения дозы, достаточной для поддержания терапевтического эффекта.

Бронхиальная астма

Взрослые

При бронхиальной астме доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в сутки. Формотерол следует применять только в качестве дополнительной терапии к ингаляционным ГКС (например, будесониду).

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 с целью пересмотра терапии, так как данное явление может указывать на ухудшение течения заболевания.

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/сутки в 2-4 приема.

Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от потребностей пациента. Следует применять наименьшую дозу, обеспечивающую терапевтический эффект. Будесонид следует применять ежедневно, на регулярной основе. При переходе на другое устройство для ингаляции следует повторно подбирать дозу препарата. После каждой ингаляции будесонида следует прополоскать рот водой с целью снижения риска развития грибковой инфекции.

Дети в возрасте 6 лет и старше

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

Препарат не следует применять для купирования острых приступов бронхиальной астмы. Для купирования острого приступа необходимо применение агонистов β_2-адренорецепторов короткого действия.

В связи с отсутствием клинического опыта исследований 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 400 мг в 2 приема (по 200 мкг 2 раза в сутки). В случае необходимости дозу будесонида можно повышать до максимальной - 800 мкг/сутки.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

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).

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/сутки в 2-4 приема.

Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от потребностей пациента. Следует применять наименьшую дозу, обеспечивающую терапевтический эффект.

Будесонид следует применять ежедневно, на регулярной основе. При переходе на другое устройство для ингаляции следует повторно подбирать дозу препарата. После каждой ингаляции будесонида следует прополоскать рот водой с целью снижения риска развития грибковой инфекции.

Особые группы пациентов:

Пациенты с нарушением функции почек

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

Нарушение функции печени

Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени, однако будесонид метаболизируется главным образом в печени. 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 маловероятно существенное изменение воздействия препарата с учетом фармакокинетических показателей будесонида при приеме внутрь.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

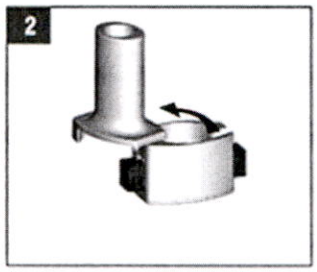
Нет данных о необходимости коррекции дозы препарата у пациентов старше 65 лет.

Инструкция по использованию ингалятора:

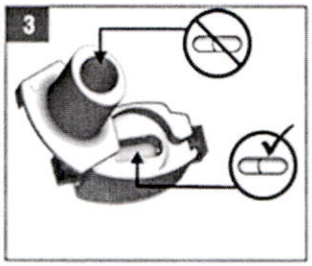
1. Снимите защитный колпачок с ингалятора.



2. Возьмитесь за середину мундштука и основание ингалятора, поверните мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе, и откройте ячейку для капсулы в основании ингалятора.

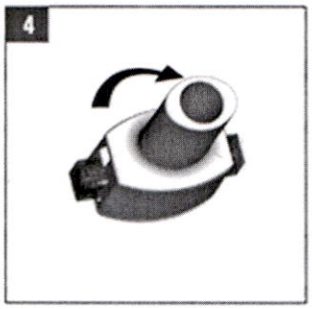


3. Сухими руками возьмите одну капсулу и поместите капсулу в ячейку для капсул.

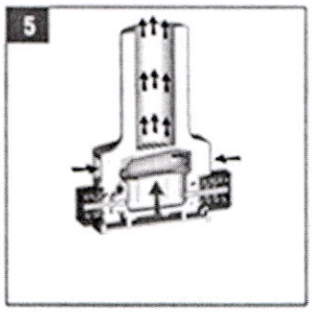


Внимание! Не вставляйте капсулы прямо в отверстие мундштука. Не глотать!

4. Закройте мундштук, вращая его в противоположную сторону от указания стрелки, удерживая ингалятор в вертикальном положении.



5. Удерживая ингалятор в вертикальном положении, путем нажатия кнопки в основании ингалятора проткните капсулу.



Отпустите кнопки.

6. Сделайте полный выдох, поместите ингалятор в рот, плотно обхватив мундштук губами. Глубоко вдохните.

Внимание! Не нажимайте кнопки и не закрывайте отверстия для входа воздуха.

7. Выньте мундштук изо рта и задержите дыхание как можно дольше. Затем выдохните.

Внимание! Не выдыхайте через мундштук!

8. Откройте ячейку для капсулы: возьмитесь за середину мундштука и основание ингалятора, поверните мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе.
9. Извлеките оболочку капсулы и визуально проверьте на наличие проколов и порошка внутри капсулы.

   Если капсула не проколота и содержит порошок, повторите процедуру начиная с пункта 3.

   Если капсула проколота, но не пустая, повторно вставьте капсулу в ячейку для капсул и повторите процедуру начиная с п. 6. Не нажимайте кнопку повторно!

   Если капсула пустая – выбросите её.
10. После использования, при необходимости, протрите мундштук сухой салфеткой, закройте мундштук и наденьте защитный колпачок.
11. Для снижения риска развития кандидоза глотки и ротовой полости рекомендуется после ингаляции будесонида прополоскать рот водой.

Побочное действие

Нежелательные реакции распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: *очень часто (более 1/10), часто (от 1/100 до 1/10), нечасто (от 1/1000 до 1/100), редко (от 1/10000 до 1/1000), очень редко (менее 1/10000)* (включая отдельные сообщения).

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 проявления, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу!***

Передозировка

Формотерол

Симптомы

Передозировка формотеролом, вероятно, может привести к развитию явлений, характерных для β_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 β-адреноблокаторов, под тщательным медицинским наблюдением при условии соблюдения чрезвычайной осторожности, так как использование таких средств может вызвать бронхоспазм.

Будесонид

Симптомы

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 лекарственным средствами

Формотерол

Формотерол, так же как и другие β_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 адреномиметиков 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 β_2-адреномиметиков.

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

β-адреноблокаторы могут ослаблять действие формотерола. В связи с этим не следует применять формотерол одновременно с β-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

Рекомендуется постепенно уменьшать дозу препарата перед прекращением лечения и не рекомендуется резко отменять лечение.

При недостаточной эффективности терапии или превышения максимально рекомендуемых доз формотерола или будесонида необходимо пересмотреть тактику лечения.

Формотерол

Показано, что при применении формотерола улучшается качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Формотерол относится к классу β_2-адреномиметиков длительного действия. На фоне применения другого β_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 ГКС или при тяжелой форме заболевания, требующей применения комбинации ингаляционного ГКС 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 β_2-адреномиметики короткого действия. При внезапном ухудшении состояния пациенту следует незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Тяжелые обострения бронхиальной астмы

В 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 5-12 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 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 β_2-адреномиметиками, включая формотерол, может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Гипокалиемия может увеличить риск развития 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 начать альтернативное лечение.

Будесонид

Для обеспечения поступления будесонида в легкие важно проинструктировать пациентов правильно проводить 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 бронходилятаторах короткого действия, усилении приступов одышки). В таких случаях необходимо провести обследование и рассмотреть вопрос о возможности увеличения дозы ингаляционных 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.

Возможно развитие дисфонии, однако данное явление носит временный характер и проходит после отмены терапии, снижения дозы и/или голосового покоя.

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, как правило, не оказывает влияния на функцию надпочечников. Однако, у некоторых пациентов при длительном применении рекомендованной суточной дозы, 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). В связи с этим следует применять наименьшую дозу ингаляционного ГКС, обеспечивающую терапевтический эффект.

Риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ, получавших ингаляционные ГКС, было отмечено увеличение частоты развития пневмонии, в том числе потребовавшей госпитализации. Риск развития пневмонии увеличивается при увеличении дозы ГКС, однако данный эффект подтвержден не во всех исследованиях.

Различия риска развития пневмонии между различными препаратами, содержащими ингаляционные ГКС, клинически не доказаны.

Врачу следует проявлять настороженность с целью своевременного выявления пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки подобной инфекции совпадают с симптомами обострения ХОБЛ.

Факторы риска пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела и тяжелое течение ХОБЛ.

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

Для перевода пациента с приема ГКС внутрь на ингаляционное применение будесонида необходима стабилизация состояния.

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. Пациентам данной категории 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 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, 200 мкг/доза и 12 мкг/доза, 400 мкг/доза и 12 мкг/доза.

По 30 капсул с будесонидом во флакон из полипропилена, укупоренный крышкой из полиэтилена низкой плотности с капсулой гидросорбента. На флакон наклеивают этикетку.

По 30 капсул с формотеролом во флакон из полипропилена, укупоренный крышкой из полиэтилена низкой плотности с капсулой гидросорбента. На флакон наклеивают этикетку.

По 10 капсул с будесонидом в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги АЛ и фольги АЛ/ПВХ. По 10 капсул с формотеролом в контурную ячейковую упаковку (блистер) из фольги АЛ и фольги АЛ/ПВХ.

По 1, 3, 6 или 12 блистеров с капсулами будесонида и по 3, 6 или 12 блистеров с капсулами формотерола вместе с устройством для ингаляций или без него, инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

По 1, 2 или 4 флакона с капсулами будесонида и по 1, 2 или 4 флакона с капсулами формотерола вместе с устройством для ингаляций или без него, инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ПСК Фарма»

Юридический адрес: 141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2, помещение 215.

Адрес места производства: Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПСК Фарма», 141983, Россия, Московская область, г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2.

Тел.: +7(499) 400-16-99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Директор клинической разработки и регистрации ЛС
ООО «ПСК Фарма» О.Г. Дегтярева