

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Симбикорт® Рапихалер**

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Симбикорт® Рапихалер

**Группировочное наименование:** будесонид + формотерол

**Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированных

**Состав**

**80 мкг + 4,5 мкг/доза**

Каждая доставляемая доза<sup>1</sup> содержит:

*Действующие вещества:* будесонид микронизированный 80 мкг, формотерола fumarата дигидрат микронизированный 4,5 мкг;

*Вспомогательные вещества:* повидон K25 0,75 мкг, макрогол 1000 223,8 мкг, апафлуран 227 до 74,6 мг.

**160 мкг + 4,5 мкг/доза**

Каждая доставляемая доза<sup>1</sup> содержит:

*Действующие вещества:* будесонид микронизированный 160 мкг, формотерола fumarата дигидрат микронизированный 4,5 мкг;

*Вспомогательные вещества:* повидон K25 0,75 мкг, макрогол 1000 223,8 мкг, апафлуран 227 до 74,6 мг.

<sup>1</sup> Для контроля качества лекарственного препарата термин «доза» соответствует одному высвобождению лекарственного препарата. Терапевтическая доза составляет 2 высвобождения лекарственного препарата.

**Описание**

Ингалятор:

Баллон, расположенный внутри распыляющего устройства красного цвета с белым мундштуком и серым счетчиком доз. К распыляющему устройству посредством фиксатора прикреплен серый защитный колпачок.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005555 - 300519

СОГЛАСОВАНО

Первичная упаковка:

Содержимое находится в металлическом баллоне, оснащенном пластиковым дозирующим клапаном. На внешней и внутренней поверхностях баллона и клапана отсутствует коррозия и выраженные дефекты.

Содержимое баллона:

Твердый остаток белого цвета, свободный от видимых включений, образующийся после испарения пропеллента.

**Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное ( $\beta_2$ -адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный)

**Код АТХ:** R03AK07

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Симбикорт® Рапихалер содержит будесонид и формотерол, которые имеют разные механизмы действия и проявляют аддитивный эффект при обструктивных заболеваниях дыхательных путей.

Ингалятор содержит суспензию для ингаляций. При нажатии на верхнюю часть ингалятора высвобождается определенное количество суспензии с высокой скоростью. Если пациент делает вдох одновременно с высвобождением препарата, он попадает непосредственно в дыхательные пути.

**Механизм действия***Будесонид*

Будесонид является глюкокортикостероидом, оказывающим местное противовоспалительное действие. Точный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов при обструктивных заболеваниях легких полностью не изучен.

Специфическая активность будесонида, оцениваемая по его сродству к глюкокортикостероидным рецепторам, в 15 раз выше, чем у преднизолона. Очевидный эффект будесонида (снижение концентрации кортизола до 80% от нормального уровня) был установлен для дозы 800 мкг; у некоторых пациентов отмечено значительное снижение концентрации кортизола.

Результаты долгосрочного исследования свидетельствуют о том, что дети и подростки, получающие будесонид ингаляционно в низкой или средней дозе, достигают нормального роста во взрослом возрасте. Тем не менее, необходимо учитывать возможность преходящего замедления роста примерно на 1 см во время первого года лечения.

### *Формотерол*

Формотерол, представленный в виде рацемической смеси, является селективным стимулятором  $\beta_2$ -адренорецепторов, оказывающим расслабляющее воздействие на гладкую мускулатуру бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей.

Действие формотерола начинается быстро (в течение 1-3 минут после ингаляции) и продолжается в течение 12 часов после одной ингаляции.

### ***Клиническая эффективность***

#### ***Бронхиальная астма***

Терапевтическая эквивалентность препаратов Симбикорт® Рапихалер и Симбикорт® Турбухалер® была установлена в ходе двух исследований эффективности и безопасности применения этих препаратов в средних и высоких дозах у пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 79 лет. Эта эквивалентность была подтверждена результатами долгосрочного исследования, которые свидетельствуют, что профиль безопасности и переносимость препаратов Симбикорт® Рапихалер и Симбикорт® Турбухалер® являются сопоставимыми.

Результаты клинических исследований показали, что добавление формотерола к будесониду уменьшало выраженность симптомов бронхиальной астмы, улучшало функцию легких и снижало частоту обострений.

При назначении препарата Симбикорт® Рапихалер в качестве поддерживающей терапии взрослым пациентам его эффект в отношении функции легких был аналогичным эффекту будесонида и формотерола, применяемых в качестве отдельных препаратов в форме порошка для ингаляций, и превосходил эффект будесонида, применяемого в виде монотерапии, у взрослых и детей. При всех указанных видах терапии дополнительно применяли по потребности короткодействующий агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов. Снижение противоастматического эффекта с течением времени не отмечалось.

#### ***Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)***

Эффективность и безопасность препарата Симбикорт® Рапихалер у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести ХОБЛ (пребронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ )  $\leq 50\%$  от должного значения) изучались в двух исследованиях продолжительностью 12 и 6 месяцев (исследования 001 и 002).

В обоих исследованиях изучали эффективность препарата Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза по сравнению с плацебо и формотеролом Турбухалер® 4,5 мкг; в исследовании 002 также сравнивали эффективность препарата Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза с будесонидом 160 мкг в форме аэрозоля для ингаляций дозированного. Препараты применялись по 2 ингаляции 2 раза в день. Из 1964 и 1704 пациентов с ХОБЛ, в

основном, тяжелой степени, рандомизированных в этих исследованиях, 494 и 277 пациентов получали Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза. Средний возраст пациентов в этих исследованиях составил 63 года, до начала лечения значение ОФВ<sub>1</sub> составило, в среднем, 1,04-1,05 л, или 34% от должной величины.

#### *Исследование 001*

В этом исследовании эффективность препарата в течение 12 месяцев оценивалась с использованием первичной переменной эффективности, определяемой как изменение среднего значения ОФВ<sub>1</sub>, который оценивался до ингаляции и спустя 1 час после применения препарата на протяжении периода лечения по отношению к исходным значениям.

На фоне терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза было отмечено значимое увеличение значения ОФВ<sub>1</sub>, измеренного за 1 час до ингаляции, на 0,04 л ( $p = 0,008$ ) по сравнению с терапией формотеролом, и на 0,09 л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо. На протяжении всего периода лечения в группе терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза отмечалось значимое увеличение ОФВ<sub>1</sub>, измеряемого через 1 час после ингаляции, на 0,03 л ( $p = 0,023$ ) по сравнению с формотеролом и на 0,18 л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо.

В подгруппе пациентов ( $n = 491$ ) были проведены серийные измерения ОФВ<sub>1</sub> в течение 12 часов. В конце периода лечения начало бронходилатации (увеличение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 15%) у пациентов, получавших Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза ( $n = 121$ ), наблюдалось, в среднем, через 5 минут после ингаляции. Максимальное увеличение ОФВ<sub>1</sub> наблюдалось спустя примерно 2 часа после ингаляции, клинически значимое улучшение этого показателя сохранялось на протяжении 12 часов.

Применение препарата Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза значимо сократило количество тяжелых обострений: на 37% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо и на 25% ( $p = 0,004$ ) по сравнению с формотеролом (тяжелое обострение было определено как ухудшение ХОБЛ, потребовавшее перорального приема глюкокортикостероидов и/или госпитализации). По сравнению с плацебо, время до наступления первого тяжелого обострения ХОБЛ при применении препарата Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза значимо увеличивалось, при этом непосредственный риск тяжелого обострения ХОБЛ снижался на 26% ( $p = 0,009$ ). На фоне терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов по сравнению с плацебо (оценка по Респираторному опроснику госпиталя Св. Георгия; - 2,39 единиц;  $p = 0,006$ ).

#### *Исследование 002*

В этом исследовании эффективность препарата в течение 6 месяцев оценивалась с использованием первичной переменной эффективности, определяемой как изменение среднего значения ОФВ<sub>1</sub>, который оценивался до ингаляции и спустя 1 час после применения препарата на протяжении периода лечения по отношению к исходным значениям.

На фоне терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза было отмечено значимое увеличение значения ОФВ<sub>1</sub>, измеренного за 1 час до ингаляции, на 0,04 л ( $p = 0,026$ ) по сравнению с терапией формотеролом, и на 0,08 л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо и будесонидом. В группе терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза отмечалось значимое увеличение ОФВ<sub>1</sub>, измеряемого через 1 час после ингаляции, на 0,04 л ( $p = 0,039$ ) по сравнению с формотеролом и на 0,17 л ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо и будесонидом.

Мощность исследования 002 была недостаточной для оценки влияния на частоту тяжелых обострений ХОБЛ. Значения, полученные в терапевтических группах, согласуются с результатами исследования 001, хотя различия не достигли статистической значимости. Так, число обострений при приеме препарата Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза сократилось на 20% по сравнению с плацебо и формотеролом.

В подгруппе пациентов ( $n = 618$ ) были проведены серийные измерения ОФВ<sub>1</sub> в течение 12 часов. В конце периода лечения начало бронходилатации (увеличение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 15%) у пациентов, получавших Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза ( $n = 101$ ), наблюдалось, в среднем, через 5 минут после ингаляции. Максимальное увеличение ОФВ<sub>1</sub> наблюдалось спустя примерно 2 часа после ингаляции, клинически значимое улучшение этого показателя сохранялось на протяжении 12 часов. На фоне терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни пациентов по сравнению с плацебо, будесонидом и формотеролом (оценка по Респираторному опроснику госпиталя Св. Георгия): плацебо - 3,12 единиц ( $p = 0,003$ ), будесонид -2,42 единицы ( $p = 0,024$ ), формотерол -2,56 единиц ( $p = 0,017$ ).

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры будесонида и формотерола при их ингаляционном применении в виде отдельных препаратов и при применении препарата Симбикорт® Рапихалер были сопоставимыми. Признаков фармакокинетического взаимодействия между будесонидом и формотеролом не отмечалось.

### **Абсорбция**

Для будесонида при применении в составе комбинированного препарата площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) была несколько больше, абсорбция происходила быстрее и максимальная концентрация в плазме была выше. Для формотерола при применении в составе комбинированного препарата максимальная концентрация в плазме была несколько ниже.

#### *Будесонид*

При применении будесонида в форме аэрозоля для ингаляций дозированного (Рапихалер) в легкие попадает примерно 25-30% отмеренной дозы. После ингаляции одной дозы будесонида 800 мкг максимальная концентрация в плазме крови достигает 4 нмоль/л в течение 30 минут. Системная биодоступность будесонида, доставленного с помощью аэрозоля для ингаляций дозированного (Рапихалер), составляет приблизительно 38% отмеренной дозы.

Параметры фармакокинетики будесонида дозозависимы при его применении в клинически значимых дозах.

#### *Формотерол*

Доставленный в виде ингаляции формотерол быстро абсорбируется, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 10 минут после ингаляции.

Примерно 21-37% отмеренной дозы достигает легких при применении аэрозоля для ингаляций дозированного (Рапихалер). Системная биодоступность после ингаляции составляет примерно 46% отмеренной дозы.

#### ***Распределение***

##### *Будесонид*

Объем распределения будесонида составляет приблизительно 3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет, в среднем, 90%.

##### *Формотерол*

Объем распределения формотерола составляет приблизительно 4 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет, в среднем, 50%.

#### ***Метаболизм***

Признаков взаимодействия на уровне метаболизма или реакций замещения между будесонидом и формотеролом не отмечено.

##### *Будесонид*

Будесонид подвергается существенной биотрансформации (порядка 90%) при первом прохождении через печень с образованием метаболитов с низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов, 6 $\beta$ -гидроксибудесонида и 16 $\alpha$ -гидрокси-преднизолон, составляет менее 1% глюкокортикостероидной

активности будесонида. Метаболизм будесонида происходит, главным образом, с участием изофермента цитохрома P450 CYP3A4.

#### *Формотерол*

Метаболизм формотерола происходит путем прямой глюкуронизации и образования O-деметилированных метаболитов. Метаболиты, в основном, являются неактивными конъюгатами.

#### **Выведение**

##### *Будесонид*

Метаболиты будесонида выводятся почками в неизменном виде или в конъюгированной форме. В моче отмечают незначительное количество неизменного будесонида. У взрослых здоровых добровольцев будесонид имеет высокий системный клиренс (приблизительно 1,2 л/мин). Период полувыведения составляет, в среднем 4 ч, после внутривенного введения.

##### *Формотерол*

Формотерол выводится преимущественно в метаболизированной форме. 6-10% доставляемой дозы выводится в неизменном состоянии через почки; приблизительно 20% дозы, введенной внутривенно, выводится через почки в неизменном виде. Формотерол имеет высокий системный клиренс (приблизительно 1,4 л/мин). Период полувыведения составляет, в среднем, 17 ч.

#### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

##### *Дети в возрасте от 6 лет*

Фармакокинетические параметры при назначении комбинированного препарата будесонида и формотерола у детей не изучены. Тем не менее, предполагается, что фармакокинетические параметры будесонида и формотерола у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Фармакокинетика формотерола и будесонида у пациентов с нарушением функции почек не изучена.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Фармакокинетика формотерола и будесонида у пациентов с нарушением функции печени не изучена. Выведение будесонида и формотерола происходит, главным образом, в виде метаболитов, поэтому выведение веществ у пациентов с тяжелым циррозом печени может замедляться.

#### **Показания к применению**

- Бронхиальная астма, недостаточно контролируемая приемом ингаляционных

глюкокортикостероидов в малых дозах и  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия, при целесообразности комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия.

- Симптоматическая терапия у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным  $\text{ОФВ}_1 < 70\%$  от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к будесониду, формотеролу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Атриовентрикулярная блокада 3 степени.
- Начальная терапия астматического статуса или острых приступов бронхиальной астмы и ХОБЛ, требующих интенсивной терапии.
- Детский возраст до 6 лет.
- Детский возраст до 12 лет (для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза).

**С осторожностью:** туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников, неконтролируемая гипокалиемия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызывать удлинение интервала QTc).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Клинические исследования по изучению применения препарата Симбикорт® Рапихалер или будесонида в комбинации с формотеролом в период беременности не проводились.

В доклинических исследованиях эмбриофетального развития при ингаляционном введении препарата Симбикорт® Рапихалер крысам не было выявлено дополнительных эффектов, обусловленных комбинированным применением действующих веществ, или эффектов, обусловленных вспомогательными веществами.

В доклинических исследованиях было выявлено нежелательное воздействие будесонида на развитие плода. С другой стороны, клинические наблюдения женщин в период



беременности не выявили повышенного риска пороков развития при применении будесонида. Исследования репродуктивной функции, проводимые на животных, выявили нежелательное воздействие на плод при очень высоких системных экспозициях формотерола. Адекватных клинических данных относительно применения формотерола у беременных женщин нет.

Соответственно, применение препарата Симбикорт® Рапихалер при беременности возможно, только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В частности, во время первого триместра и незадолго до родов Симбикорт® Рапихалер можно использовать только при наличии серьезных оснований для назначения. По многочисленным доступным научным данным, риск нежелательного воздействия на плод при случайном приеме минимален.

#### *Период грудного вскармливания*

В исследовании клинической фармакологии было показано, что будесонид при ингаляционном введении проникает в материнское молоко. Однако в крови ребенка, получающего грудное вскармливание, будесонид не был выявлен. На основе фармакокинетических параметров можно полагать, что концентрация в плазме крови ребенка достигает менее 0,17% от концентрации в плазме крови матери. Таким образом, не ожидается воздействия будесонида на ребенка, мать которого принимает препарат Симбикорт® Рапихалер в терапевтических дозах.

Неизвестно, проникает ли формотерол в материнское молоко. У самок крыс в молоке обнаруживали формотерол в небольшом количестве. Применять препарат Симбикорт® Рапихалер в период грудного вскармливания возможно только при наличии серьезных оснований для назначения.

### **Способ применения и дозы**

#### ***Способ применения***

Для ингаляционного применения. Препарат Симбикорт® Рапихалер поступает непосредственно в легкие после ингаляции, поэтому пациента необходимо обучить правильному использованию ингалятора (см. подраздел «Инструкция по использованию препарата Симбикорт® Рапихалер»).

Пациента следует информировать о необходимости регулярно использовать препарат Симбикорт® Рапихалер, т.е. продолжать прием даже при отсутствии симптомов заболевания, чтобы достичь наибольшего терапевтического эффекта.

#### *Бронхиальная астма*

Доза препарата Симбикорт® Рапихалер должна регулярно контролироваться лечащим

врачом, который корректирует ее индивидуально в зависимости от тяжести заболевания в соответствии с действующими рекомендациями. Первоначальную дозу подбирают для достижения эффективного контроля симптомов. После достижения желаемого клинического эффекта дозу следует постепенно снижать до минимальной дозы, позволяющей оптимально контролировать симптомы бронхиальной астмы. Таким образом, впоследствии возможен переход к терапии только ингаляционным глюкокортикостероидом. При прекращении лечения препаратом Симбикорт® Рапихалер рекомендуется постепенно снижать дозу.

В случае тяжелой бронхиальной астмы необходим регулярный врачебный контроль, так как возможно возникновение опасных для жизни ситуаций. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой отмечаются постоянные симптомы заболевания, частые обострения, а значения максимальной скорости выдоха составляют менее 60% от нормального значения, варьируют в пределах более 30% и не нормализуются, несмотря на прием бронходилататоров. Таким пациентам назначают ингаляционные глюкокортикостероиды в высоких дозах или пероральные глюкокортикостероиды. При внезапном ухудшении симптомов возможно увеличение дозы глюкокортикостероида под контролем врача. При этом увеличение дозы ингаляционного глюкокортикостероида не должно достигаться за счет более частого применения комбинированного препарата. При нестабильном течении бронхиальной астмы возможен переход на терапию монопрепаратами.

Рекомендации по применению препарата Симбикорт® Рапихалер у пациентов, получающих пероральные глюкокортикостероиды, приведены в разделе «Особые указания».

### *Дозы*

#### *Бронхиальная астма*

Пациенты принимают поддерживающую суточную дозу препарата Симбикорт® Рапихалер и, при необходимости, быстродействующий бронходилататор для купирования симптомов.

#### *Дети в возрасте от 6 до 11 лет*

Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции по 80 мкг + 4,5 мкг/доза.

#### *Дети в возрасте от 12 до 17 лет*

Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу (не более 1 недели) до 4 ингаляций 2 раза в сутки.

Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу (не более 1 недели) до 4 ингаляций 2 раза в сутки.

*Взрослые в возрасте от 18 лет*

Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно увеличить дозу до 4 ингаляций 2 раза в сутки временно или в качестве поддерживающей дозы.

Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу до 4 ингаляций 2 раза в сутки временно или в качестве поддерживающей дозы.

Статистически была установлена эквивалентность препаратов Симбикорт® Турбухалер® и Симбикорт® Рапихалер при применении по 2 ингаляции 80 мкг + 4,5 мкг/доза или 160 мкг + 4,5 мкг/доза 2 раза в сутки. Тем не менее, эта эквивалентность не была подтверждена для всех дозировок.

Следует информировать пациентов о необходимости всегда иметь при себе быстродействующий бронходилататор для купирования приступов. Частое использование препарата для купирования приступов указывает на ухудшение бронхиальной астмы и требует коррекции терапии.

*ХОБЛ*

Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза: 4 ингаляции.

Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза не применяется (не зарегистрирован) для лечения ХОБЛ.

***Применение у особых групп пациентов***

Отсутствуют данные о применении препарата Симбикорт® Рапихалер у пациентов с нарушением функции печени и почек. Выведение будесонида и формотерола происходит, главным образом, путем метаболизма в печени, поэтому возможно увеличение экспозиции у пациентов с тяжелым заболеванием печени). Такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением. Не требуется корректировать дозу пациентам пожилого возраста.

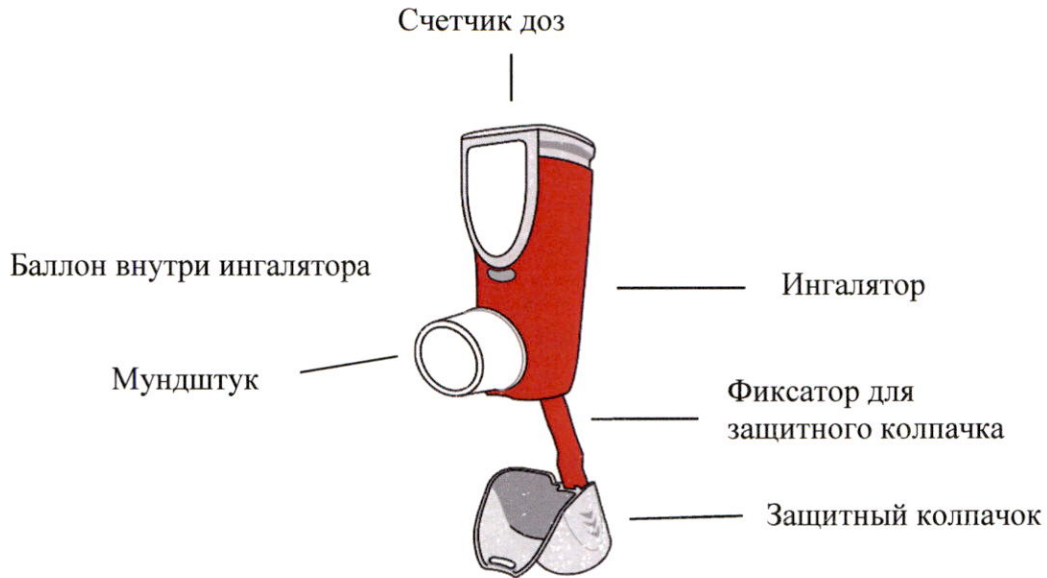
***Инструкция по использованию препарата Симбикорт® Рапихалер***

Внимательно прочитайте данный раздел перед началом применения препарата.

*Ингалятор*

Ингалятор поставляется в собранном виде. Не следует разбирать ингалятор на составные части. При ослаблении соединения частей ингалятора необходимо закрепить их и

продолжить использовать ингалятор в соответствии с назначением врача.



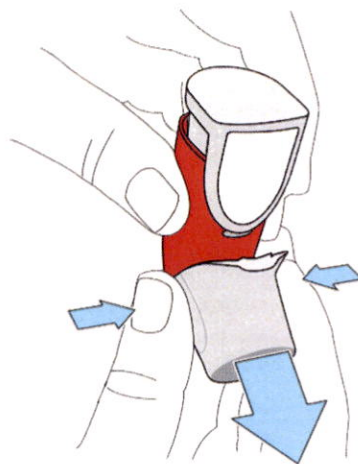
**Рисунок 1**

#### *Подготовка ингалятора к использованию*

Перед первым использованием следует вынуть ингалятор из пакета из ламинированной алюминиевой фольги. Пакет можно выбросить.

Перед первым использованием ингалятора, а также если ингалятор не использовался в течение недели или более, или если ингалятор уронили, необходимо подготовить его к использованию: осторожно встряхнуть и сделать 2 высвобождения препарата в воздух.

#### *Как правильно держать ингалятор при использовании*



**Рисунок 2**

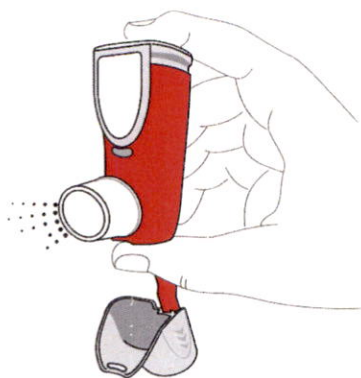


Рисунок 3

или

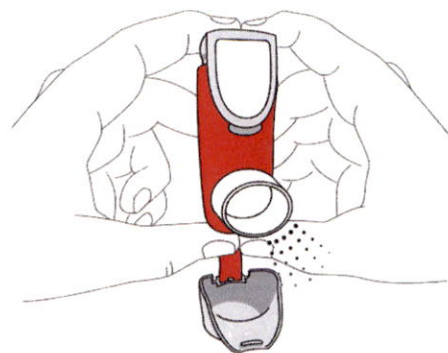
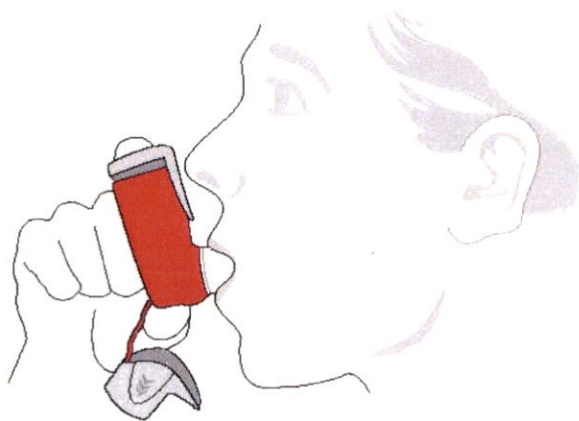


Рисунок 4

### *Использование ингалятора*

1. Перед каждым использованием осторожно встряхните ингалятор.
2. Снимите защитный колпачок с мундштука, нажав на него с обеих сторон и потянув (Рисунок 2).
3. Держите ингалятор вертикально перед полостью рта, установив большой палец (или большие пальцы обеих рук) на основание ингалятора, а указательный палец (указательные пальцы) на верхнюю часть ингалятора, как показано на рисунках. Затем сделайте максимально глубокий выдох, расположите мундштук ингалятора между зубами и плотно обхватите его губами.
4. Затем необходимо сделать медленный глубокий вдох через рот. В начале вдоха нажмите на дозирующее устройство ингалятора для высвобождения препарата.
5. После глубокого вдоха задержите дыхание примерно на 10 секунд или так долго, чтобы это было комфортно. Затем уберите ингалятор из полости рта, а палец – с верхней части ингалятора.
6. Следуя назначению врача, сделайте еще одну ингаляцию – осторожно встряхните ингалятор и повторите шаги 3-5.
7. Наденьте защитный колпачок на мундштук и закройте его, чтобы предотвратить попадание пыли и других загрязнений; при этом Вы услышите тихий щелчок.
8. Прополощите полость рта водой, чтобы удалить остатки препарата.



**Рисунок 5**

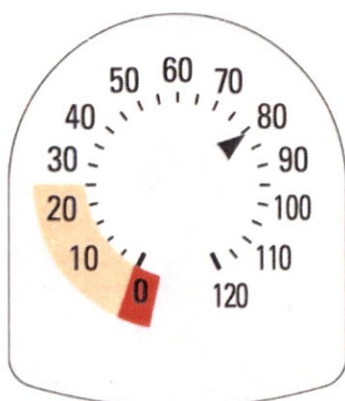
### *Чистка ингалятора*

Необходимо регулярно, как минимум, раз в неделю, чистить мундштук ингалятора следующим образом:

1. Снимите защитный колпачок с мундштука.
2. Протрите мундштук внутри и снаружи чистой сухой тканью.
3. Закройте мундштук защитным колпачком.
4. Не погружайте ингалятор в воду.
5. Не разбирайте ингалятор на составные части.

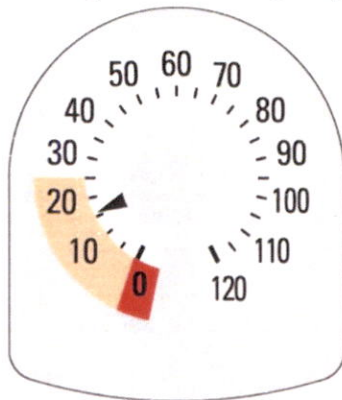
### *Счетчик доз*

- Стрелка счетчика доз в верхней части ингалятора указывает на количество доз препарата, оставшихся в ингаляторе.



- После каждого высвобождения дозы препарата (при подготовке к использованию и при проведении ингаляции) показание счетчика уменьшается.

- Когда стрелка счетчика оказывается на полосе желтого цвета, это означает, что в ингаляторе осталось препарата примерно на 20 высвобождений доз.



- Важно, чтобы Вы обращали внимание на показания счетчика и знали, какое количество препарата осталось в ингаляторе. Когда стрелка счетчика доз указывает на 0 (ноль), это означает, что весь препарат из этого ингалятора был использован, и ингалятор подлежит утилизации. При этом ингалятор может не быть пустым и может оставаться в рабочем состоянии, однако при использовании такого ингалятора Вы можете не получить необходимое количество лекарственного препарата.

#### *Запомните*

Этот лекарственный препарат был назначен Вам. **Не следует** передавать его другим лицам, даже при наличии у них тех же симптомов. Это может причинить им вред.

#### **Побочное действие**

На фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для  $\beta_2$ -адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. В ходе применения будесонида при ХОБЛ кровоподтеки и пневмония встречались с частотой 10% и 6%, соответственно, по сравнению с 4% и 3% в группе с плацебо ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Поскольку препарат Симбикорт® Рапихалер содержит два действующих вещества, будесонид и формотерол, при его применении могут возникать нежелательные эффекты, по своему характеру и интенсивности аналогичные эффектам, описанным для этих двух препаратов при их раздельном применении. В клинических исследованиях заболевания дыхательной системы,

в основном бронхит, назофарингит, синусит, вирусная инфекция верхних дыхательных путей, в группе пациентов, получавших препарат Симбикорт® 160 мкг + 4,5 мкг/доза, наблюдались не менее чем у 3% пациентов и чаще, чем в группе плацебо.

Нежелательные реакции, связанные с применением будесонида или формотерола, представлены ниже с использованием предпочтительных терминов по классам систем и органов и с указанием абсолютной частоты. Частота возникновения реакций представлена в следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Со стороны центральной нервной системы	Головная боль, тремор
	Со стороны сердечно-сосудистой системы	Учащенное сердцебиение
	Инфекции и инвазии	Орофарингеальный кандидоз
	Со стороны дыхательной системы	Кашель, осиплость голоса, легкое раздражение слизистой глотки с нарушениями глотания
Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Со стороны сердечно-сосудистой системы	Тахикардия
	Со стороны опорно-двигательной системы	Мышечные судороги, боли в мышцах
	Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота
	Со стороны центральной нервной системы	Головокружение
	Нарушения психики	Психомоторное возбуждение, тревожность, нарушения сна, беспокойство, нервозность
Редко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (например, дерматит, экзантема, крапивница, зуд, контактная экзема, ангионевротический отек и анафилактическая реакция)



	Со стороны дыхательной системы	Бронхоспазм
	Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нарушения сердечного ритма (например, мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, экстрасистолия)
	Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кровоподтеки
Очень редко (< 1/10000)	Нарушения метаболизма	Гипергликемия, гипокалиемия, признаки и симптомы системных эффектов глюкокортикостероидов (в том числе, снижение функции коры надпочечников)
	Нарушения психики	Депрессия, изменение поведения (преимущественно у детей)
	Со стороны центральной нервной системы	Изменение вкусовой восприимчивости
	Со стороны сердечно-сосудистой системы	Стенокардия, изменения артериального давления
	Со стороны дыхательной системы	Парадоксальный бронхоспазм

Возможно развитие системных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов (надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм, снижение скорости роста у детей и подростков, катаракта, глаукома, повышение внутриглазного давления в редких случаях), особенно при длительном применении препарата в высоких дозах.

Применение  $\beta_2$ -адреномиметиков может приводить к увеличению содержания в крови инсулина, свободных жирных кислот, глицерола и кетоновых тел.

### **Передозировка**

#### *Будесонид*

Ингаляционное применение в дозах, превышающих рекомендованные, может привести к кратковременному или продолжительному угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При острой передозировке будесонида, даже в случае

применения чрезмерных доз, не ожидается клинически значимых эффектов. При хроническом применении препарата в чрезмерных дозах может проявиться системное действие глюкокортикостероидов.

#### *Формотерол*

При передозировке формотерола вероятно развитие эффектов, типичных для агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов: тремор, головная боль, тошнота, рвота, учащенное сердцебиение, тахикардия, тахиаритмия, стенокардия, а также повышение или понижение артериального давления, нервозность, мышечные судороги, головокружение, метаболический ацидоз, гипокалиемия и гипергликемия. В случае передозировки формотерола рекомендуется симптоматическое поддерживающее лечение.

#### *Тяжелая передозировка*

Если с момента перорального приема препарата в высокой дозе прошло менее часа, и не исключается тяжелая интоксикация, рекомендуются следующие мероприятия: промывание желудка и последующий прием активированного угля (при необходимости – неоднократно), контроль и коррекция нарушений электролитного состава и кислотно-щелочного баланса, введение кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов с осторожностью, в связи с возможным развитием приступа бронхиальной астмы.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Прием 200 мг кетоконазола один раз в день повышал плазменную концентрацию будесонида (однократная пероральная доза 3 мг) при их совместном применении, в среднем, в 6 раз. При назначении кетоконазола через 12 часов после приема будесонида концентрация в плазме последнего повышалась, в среднем, в 3 раза. Информация о подобном взаимодействии с ингаляционным будесонидом в высоких дозах отсутствует, однако, возможно значительное повышение концентрации препарата в плазме крови. Рекомендации по коррекции дозы отсутствуют, следует избегать вышеописанной комбинации препаратов. Если это невозможно, временной интервал между применением ингибитора изофермента цитохрома CYP3A4 и будесонида следует максимально увеличить. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы будесонида. Другие мощные ингибиторы CYP3A4, вероятно, также могут значительно повышать концентрацию будесонида в плазме. Поддерживающая терапия препаратом Симбикорт® Рапихалер не рекомендуется пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP3A4.

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов могут ослаблять или ингибировать действие формотерола. Препарат Симбикорт® Рапихалер не следует назначать одновременно с  $\beta$ -адреноблокаторами (включая глазные капли), за исключением вынужденных случаев.

Совместное применение препарата Симбикорт® Рапихалер с хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными препаратами (терфенадином), ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и трициклическими антидепрессантами может удлинять интервал QTc и увеличивать риск возникновения желудочковых аритмий.

Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь могут снижать толерантность сердечной мышцы к  $\beta_2$ -адреномиметикам.

Совместное применение ингибиторов МАО, а также препаратов, обладающих подобными свойствами, таких как фуразолидон и прокарбазин, может вызвать повышение артериального давления. Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов при проведении общей анестезии препаратами галогенированных углеводов.

При совместном применении препарата Симбикорт® Рапихалер с другими  $\beta$ -адреномиметиками или с антихолинэргическими препаратами возможно усиление побочных эффектов формотерола.

В результате применения  $\beta_2$ -адреномиметиков может возникать гипокалиемия, которая может усиливаться при сопутствующем лечении производными ксантина, минеральными производными глюкокортикостероидов или диуретиками. Гипокалиемия может повышать риск нарушений сердечного ритма у пациентов, принимающих сердечные гликозиды.

Не было отмечено взаимодействия будесонида и формотерола с другими лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы.

### **Особые указания**

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

Симбикорт® Рапихалер не предназначается для первоначального подбора терапии при бронхиальной астме.

При недостаточной эффективности терапии необходима консультация врача. Неожиданное и прогрессирующее ухудшение контроля симптомов ХОБЛ является потенциально угрожающим жизни состоянием и требует срочного медицинского вмешательства. В данной ситуации следует рассмотреть возможность повышения дозы глюкокортикостероидов, например, назначение курса пероральных глюкокортикостероидов, или лечения антибиотиками в случае присоединения инфекции.

В масштабном американском исследовании была проведена оценка безопасности использования салметерола, другого агониста  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, по сравнению с плацебо в дополнение к обычной терапии. Было показано увеличение частоты летальных исходов, обусловленных бронхиальной астмой, у пациентов, получавших

салметерол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (13/13176 [0,10%] против 3/13179 [0,02%]). Тем не менее, к настоящему моменту отсутствуют результаты исследований по оценке частоты летальных исходов, обусловленных бронхиальной астмой, у пациентов, получающих формотерол, действующее вещество препарата Симбикорт® Рапихалер. Возможно, что повышение риска летального исхода, обусловленного бронхиальной астмой, при лечении салметеролом связано с класс-специфическим эффектом агонистов  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, к которым относится формотерол.

Пациентам рекомендуется постоянно иметь при себе ингаляционный препарат для купирования приступов.

Следует обратить внимание пациента на необходимость регулярного приема поддерживающей дозы препарата Симбикорт® Рапихалер в соответствии с назначением врача, даже в случаях отсутствия симптомов заболевания.

Если симптомы бронхиальной астмы поддаются контролю, можно постепенно снижать дозу препарата Симбикорт® Рапихалер, при этом важно постоянно следить за состоянием пациентов. Следует назначать наименьшую эффективную дозу препарата Симбикорт® Рапихалер (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Лечение препаратом Симбикорт® Рапихалер не следует начинать в период обострения или значительного ухудшения течения бронхиальной астмы.

Во время терапии препаратом Симбикорт® Рапихалер могут возникать обострения бронхиальной астмы и развиваться серьезные нежелательные явления, связанные с бронхиальной астмой. Пациентам следует продолжать лечение, но обратиться за медицинской помощью при отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы или в случае ухудшения состояния после начала терапии.

Данные клинических исследований препарата Симбикорт® у пациентов с ХОБЛ с пребронходилатационным  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  от должного и с постбронходилатационным  $\text{ОФВ}_1 < 70\%$  от должного отсутствуют (см. раздел «Фармакодинамика»).

Как и при любой другой ингаляционной терапии, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с немедленным усилением хрипов и одышки после приема дозы препарата. В таком случае следует прекратить терапию препаратом Симбикорт®, пересмотреть тактику лечения и, при необходимости, назначить альтернативную терапию. При парадоксальном бронхоспазме необходимо безотлагательно применить быстродействующий ингаляционный бронходилататор.

Системное действие может проявиться при приеме любых ингаляционных глюкокортикостероидов, особенно при применении препаратов в высоких дозах в течение длительного периода времени. Проявление системного действия менее вероятно при

проведении ингаляционной терапии, чем при применении пероральных глюкокортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся подавление функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта и глаукома.

Рекомендуется регулярно мониторировать рост детей, длительно получающих ингаляционные глюкокортикостероиды. В случае установленной задержки роста следует пересмотреть терапию с целью снижения дозы ингаляционного глюкокортикостероида. Необходимо тщательно оценивать соотношение пользы глюкокортикостероидной терапии и возможного риска задержки роста. Основываясь на ограниченных данных исследований о длительном приеме глюкокортикостероидов, можно предположить, что большинство детей и подростков, получающих терапию ингаляционным будесонидом, в конечном итоге достигнут нормальных для взрослых показателей роста. Вместе с тем, сообщалось о небольшой кратковременной задержке роста, в основном, в первый год лечения.

Дети, принимающие иммунодепрессанты, в том числе, глюкокортикостероиды, более подвержены инфекционным заболеваниям, чем здоровые дети. Например, ветряная оспа и корь могут протекать в очень тяжелой форме и иногда заканчиваться летальным исходом. Необходимо соблюдать особую осторожность и не подвергать детей и взрослых с ослабленным иммунитетом риску заражения вирусами. При риске заражения ветряной оспой назначают лечение иммуноглобулинами местно или смесью иммуноглобулинов внутривенно. При наличии признаков и симптомов ветряной оспы необходимо назначать противовирусное лечение. Необходимо продолжать антиастматическую терапию в случае вирусной инфекции верхних дыхательных путей. Тем пациентам, у которых бывают тяжелые обострения бронхиальной астмы на фоне вирусной инфекции дыхательных путей, необходимо назначать кратковременное пероральное лечение кортикостероидами.

Из-за потенциально возможного действия ингаляционных глюкокортикостероидов на минеральную плотность костной ткани следует уделять особое внимание пациентам с факторами риска остеопороза, принимающим высокие дозы препарата в течение длительного периода. Исследования длительного применения ингаляционного будесонида у детей в средней суточной дозе 400 мкг (отмеренная доза) или взрослых в суточной дозе 800 мкг (отмеренная доза) не показали значимого действия на минеральную плотность костной ткани. Нет данных относительно действия более высоких доз препарата Симбикорт® на минеральную плотность костной ткани.

Если есть основания полагать, что на фоне предшествующей системной терапии глюкокортикостероидами была нарушена функция надпочечников, следует принять меры предосторожности при переводе пациентов на лечение препаратом Симбикорт®.

Преимущества ингаляционной терапии будесонидом, как правило, сводят к минимуму необходимость приема пероральных глюкокортикостероидов, однако у пациентов, прекращающих терапию пероральными глюкокортикостероидами, в течение длительного времени может сохраняться недостаточная функция надпочечников. Пациенты, которые в прошлом нуждались в неотложном приеме высоких доз глюкокортикостероидов или получали длительное лечение ингаляционными глюкокортикостероидами в высоких дозах, также могут относиться к этой группе риска. Необходимо предусмотреть дополнительное назначение глюкокортикостероидов в период стресса или хирургического вмешательства. Рекомендуется проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляций для уменьшения риска развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки. Также необходимо полоскать рот водой после проведения ингаляций в случае развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки.

Следует соблюдать меры предосторожности при лечении пациентов с удлинённым QTc-интервалом. Прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала.

Следует пересмотреть необходимость применения и дозу ингаляционного глюкокортикостероида у пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких, грибковыми, вирусными или бактериальными инфекциями органов дыхания.

При совместном назначении  $\beta_2$ -адреномиметиков с препаратами, которые могут вызвать или усилить гипокалиемический эффект, например, производные ксантина, стероиды или диуретики, возможно усиление гипокалиемического эффекта  $\beta_2$ -адреномиметиков. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, применяющих бронходилататоры короткого действия, так как риск развития гипокалиемии увеличивается на фоне гипоксии. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке.

Применение формотерола в дозе 90 мкг в течение 3 часов пациентами с острой бронхиальной обструкцией было безопасным. В период лечения следует контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом.

Клинические исследования и мета-анализы показали, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов при ХОБЛ может привести к повышению риска пневмонии. Однако абсолютный риск при применении будесонида небольшой. Мета-анализ 11 двойных слепых исследований с участием 10570 пациентов с ХОБЛ не продемонстрировал статистически значимого повышения риска пневмонии у пациентов, получавших будесонид (в том числе в комбинации с формотеролом), по сравнению с пациентами, получавшими терапию без будесонида (плацебо или формотерол). Частота развития серьезного нежелательного явления пневмонии составила 1,9% в год при терапии,

включающей будесонид, и 1,5% в год – при терапии без будесонида. Объединенное соотношение рисков при сравнении терапии, включающей будесонид, с терапией без будесонида составило 1,15 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,83, 1,57). Объединенное соотношение рисков при сравнении будесонида/формотерола с формотеролом или плацебо составило 1,00 (95% ДИ: 0,69, 1,44). Причинно-следственная связь развития пневмонии с применением препаратов, содержащих будесонид, не установлена.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Ожидается, что препарат Симбикорт® Рапихалер не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Аэрозоль для ингаляций дозированных, 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза.

По 8 мл (120 доза) в ингалятор. По 1 ингалятору в пакет из ламинированной алюминиевой фольги, содержащий десикант. По 1 пакету с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

### **Хранение**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

### **Срок годности**

2 года. После первого вскрытия пакета – 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

### **Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden*

**Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества**

АстраЗенека Дюнкерк Продакшн  
224 Авеню де ла Дордонь, 59640 Дюнкерк, Франция  
*AstraZeneca Dunkerque Production*  
*224 Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, France*

**Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем  
регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского  
применения на принятие претензий от потребителя:**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве  
и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз  
125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1  
тел. +7495 7995699  
факс +7495 7995698

Симбикорт – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.  
© AstraZeneca 2017

Директор отдела регистрации препаратов,  
Россия и Евразия



Раскуражев А.Б.  
ФИО