|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-BUFO (код Flex – R03906) |
| **МНН:** | Будесонид + формотерол |
| **Торговое название** | ИНГАСТЛЕР |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы с порошком для ингаляций |
| **Показание:** | Бронхиальная астма; хроническая обструктивная болезнь легких. |
| **Идентификационный номер протокола КИ:** | CR03906364 (I ф), CR03906196 (III ф) |
| **Дата и номер версии:** | 2.0 от 23-дек-2024 г. |
| **Дата окончания сбора информации:** | 09-дек-2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию:** | 1.0 от 26-июн-2024 г. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# 

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc185315909)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc185315910)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc185315911)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc185315912)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc185315915)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc185315916)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc185315917)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc185315918)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc185315919)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc185315920)

[1.5. Фармакологическая группа 14](#_Toc185315921)

[1.6. Код по АТХ 14](#_Toc185315922)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 14](#_Toc185315923)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 14](#_Toc185315924)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc185315925)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 21](#_Toc185315926)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 24](#_Toc185315927)

[Список литературы 25](#_Toc185315928)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 25](#_Toc185315929)

[Введение и резюме 25](#_Toc185315930)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 27](#_Toc185315931)

[2.1.1. Химическая формула 27](#_Toc185315932)

[2.1.2. Структурная формула 27](#_Toc185315933)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 28](#_Toc185315934)

[2.2. Лекарственная форма 29](#_Toc185315935)

[2.2.1. Название лекарственной формы 29](#_Toc185315936)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 29](#_Toc185315937)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 29](#_Toc185315938)

[2.2.4. Форма выпуска 32](#_Toc185315939)

[2.2.5. Исследование аэродинамических свойств 32](#_Toc185315940)

[2.3. Правила хранения и обращения 41](#_Toc185315941)

[2.3.1. Срок годности 41](#_Toc185315942)

[2.3.2. Условия хранения и транспортировки 41](#_Toc185315943)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 42](#_Toc185315944)

[Список литературы 42](#_Toc185315945)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 42](#_Toc185315946)

[Введение и резюме 42](#_Toc185315947)

[3.1. Литературные данные о доклинических исследованиях оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® 44](#_Toc185315948)

[3.1.1. Доклиническая фармакология 44](#_Toc185315949)

[3.1.1.1. Механизм действия 44](#_Toc185315950)

[3.1.1.2. Доклиническая фармакодинамика 44](#_Toc185315951)

[3.1.1.2.1. Первичная фармакодинамика 44](#_Toc185315952)

[3.1.1.2.2. Вторичная фармакодинамика 49](#_Toc185315953)

[3.1.1.3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 50](#_Toc185315954)

[3.1.2. Доклиническая фармакокинетика 50](#_Toc185315955)

[3.1.3. Токсикологические исследования 53](#_Toc185315956)

[3.1.3.1. Токсичность при однократном введении 53](#_Toc185315957)

[3.1.3.2. Токсичность при многократном введении 55](#_Toc185315958)

[3.1.3.3. Иммуногенность 64](#_Toc185315959)

[3.1.3.4. Канцерогенность 64](#_Toc185315960)

[3.1.3.5. Генотоксичность 65](#_Toc185315961)

[3.1.3.6. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 66](#_Toc185315962)

[3.1.3.7. Местно-раздражающее действие 68](#_Toc185315963)

[3.1.3.8. Другие виды токсичности 69](#_Toc185315964)

[3.2. Собственные сравнительные доклинические исследования исследуемого препарата 69](#_Toc185315965)

[Список литературы 69](#_Toc185315966)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 69](#_Toc185315967)

[Введение и резюме 69](#_Toc185315968)

[4.1. Литературные данные о клинических исследованиях оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® 72](#_Toc185315969)

[4.1.1. Фармакокинетика у человека 72](#_Toc185315970)

[4.1.1.1. Фармакокинетика 72](#_Toc185315971)

[4.1.1.2. Фармакокинетика у особых групп пациентов 76](#_Toc185315972)

[4.1.1.3. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 78](#_Toc185315973)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 78](#_Toc185315974)

[4.1.2.1 Анализ зависимости «экспозиция-ответ» 82](#_Toc185315975)

[4.1.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 85](#_Toc185315976)

[4.2. Безопасность и эффективность 86](#_Toc185315977)

[4.2.1. Клиническая эффективность 86](#_Toc185315978)

[4.2.1.1. Исследования в показании бронхиальная астма 86](#_Toc185315979)

[4.2.1.1.1. Исследования применения будесонида + формотерола для купирования симптомов астмы (режим «по требованию») 87](#_Toc185315980)

[4.2.1.1.2. Исследования применения будесонида + формотерола для купирования симптомов астмы и поддерживающей терапии (SMART режим, режим «единого ингалятора») 92](#_Toc185315981)

[4.2.1.1.3. Исследования применения будесонида + формотерола для поддерживающей терапии бронхиальной астмы 99](#_Toc185315982)

[4.2.1.1.4. Исследования у детей 109](#_Toc185315983)

[4.2.1.2. Исследования, проведенные для показания ХОБЛ 112](#_Toc185315984)

[4.2.2. Клиническая безопасность 114](#_Toc185315985)

[4.2.2.1. Безопасность у пациентов с бронхиальной астмой 115](#_Toc185315986)

[4.2.2.2. Безопасность у пациентов с ХОБЛ 120](#_Toc185315987)

[4.2.2.3. Резюме нежелательных явлений в виде таблицы 122](#_Toc185315988)

[4.2.2.4. Описание отдельных нежелательных реакций 124](#_Toc185315989)

[4.2.2.5. Детская популяция 126](#_Toc185315990)

[4.2.2.6. Обсуждение клинической безопасности и пострегистрационного опыта применения 127](#_Toc185315991)

[4.3. Собственные клинические исследования исследуемого препарата 129](#_Toc185315992)

[Список литературы 129](#_Toc185315993)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 132](#_Toc185315994)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 132](#_Toc185315995)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 134](#_Toc185315996)

[5.3. Инструкции для исследователя 142](#_Toc185315997)

[5.3.1. Показания к применению 142](#_Toc185315998)

[5.3.2. Противопоказания 143](#_Toc185315999)

[5.3.3. Применение с осторожностью 143](#_Toc185316000)

[5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 144](#_Toc185316001)

[5.3.5. Способ применения и дозы 144](#_Toc185316002)

[5.3.6. Побочное действие 153](#_Toc185316003)

[5.3.7. Передозировка 157](#_Toc185316004)

[5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 157](#_Toc185316005)

[5.3.9. Особые указания 158](#_Toc185316006)

[5.3.10. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 160](#_Toc185316007)

[Список литературы 161](#_Toc185316008)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 161](#_Toc185316009)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 2.0 от 23 декабря 2024 г. Брошюры исследователя по препарату DT-BUFO **(**МНН: будесонид + формотерол), капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: ООО «Р-Опра», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Симбикорт® Турбухалер® (МНН: будесонид + формотерол), порошок для ингаляций дозированный, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 + 9 мкг (владелец РУ: АстраЗенека АБ, Швеция, производитель: АстраЗенека АБ, Швеция).

**Заявляемые показания:**

***Для дозировки 80 мкг + 4,5 мкг***

* Бронхиальная астма, для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений.

***Для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг***

* Бронхиальная астма (для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений.

Препарат подходит для терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести, при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

***Для дозировки 320 мкг + 9 мкг***

* Бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и β2-адреностимуляторов короткого действия, или адекватно контролируемая ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия);
* ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами).

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор по науке и исследованиям Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| АКТГ | Адренокортикотропный гормон |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АЛТР | Антагонисты лейкотриеновых рецепторов |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АФС | Активная фармацевтическая субстанция |
| БА | Бронхиальная астма |
| ВЭЖХ | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| ГГН | Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система |
| ГКС | Глюкокортикостероиды |
| ГЛФ | Готовая лекарственная форма |
| ГМ-КСФ | Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор |
| ДДБА | Длительнодействующие β2–агонисты |
| ДДКР | Департамент Доклинической и Клинической Разработки |
| ДИ | Доверительный интервал |
| ЕАЭС | Евразийский Экономический Союз |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИЛ | Интерлейкин |
| Ингал. | Ингаляционный путь введения; в/в – внутривенный путь введения; п/о – пероральный путь введения; п/к – подкожный путь введения; |
| КИ | Клинические исследования |
| ЛД50 | Полулетальная доза (доза вещества, при введении которой наблюдается гибель 50% испытуемых особей за определенный период времени эксперимента) |
| МД | Медицинская дирекция |
| МкАТ | Моноклональные антитела |
| МНН | Международное непатентованное наименование |
| НД | Нет данных |
| НД | Нормативная документация |
| НР | Нежелательная реакция |
| НЯ | Нежелательное явление |
| ОМД | Отдел медицинской документации |
| ОФВ1 | Объем форсированного выдоха за одну секунду |
| ПСВ | Пиковая скорость выдоха |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| СНР | Серьезная нежелательная реакция |
| СО | Стандартное отклонение |
| ФЖЕЛ | Функциональная жизненная емкость легких |
| ФК | Фармакокинетика |
| ФМА | Форболмиристатацетат |
| цАМФ | Циклический аденозинмонофосфат |
| ЦОГ | Циклооксигеназа |
| ЩФ | Щелочнаяфосфатаза |
| ACQ | Опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire) |
| ACT | Тест по контролю над астмой (Asthma Control Тest) |
| AQLQ | Опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (Asthma Quality of Life Questionnaire) |
| AUC(0-t) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови, при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| AUC(0-∞) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| Cmax | Максимальная концентрация препарата в сыворотке или плазме крови |
| EMA | Европейское Медицинское Агентство (European Medicines Agency) |
| FPD | Диаметр мелкодисперсных частиц (Fine particle diameter) |
| Fe (0-t) | Доля от введенной дозы вещества (%), экскретируемой с мочой в течение t количества часов после ведения |
| FDA | Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration) |
| GINA | Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative For Asthma) |
| GM | Геометрическое среднее (Geometric mean) |
| Hb | Гемоглобин |
| Ht | Гематокрит |
| HR | Отношение риска события в определенный момент времени (Hazard ratio) |
| ICAM-1 | Молекула межклеточной адгезии-1 |
| MMAD | Масс-медианный аэродинамический диаметр (Mass-median aerodynamic diameter) |
| N.c. | Не рассчитано (Not calculated) |
| NOEL | Максимальная недействующая доза (No Observed Effect Level) |
| OR | Отношение шансов (Odds ratio) |
| PAQLQ | Опросник оценки качества жизни - детская версия опросника AQLQ |
| QTcB | Ширина интервала QT, скорректированная по формуле Базетта |
| QTcF | Ширина интервала QT, скорректированная по формуле Фридеричии |
| RGS2 | Регулятор передачи сигналов G-белка 2 |
| RR | Отношение рисков/ отношение долей (Risk ratio/ Rate ratio) |
| OVA | Овальбумин |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови |
| VCAM-1 | Молекула адгезии сосудистого эндотелия-1 |
| Vc/F | Кажущийся объем распределения в центральном компартменте |
| Vp/F | Кажущийся объем распределения в периферическом компартменте |
| WCAW | Неделя хорошо контролируемой астмы (Well-controlled asthma week) |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 26-июн-2024 г. | Исходная версия. |
| 2.0 от 23-дек-2024 г. | В разделы Резюме, 1, 1.7.3, 2, 4, 4.3, 5.1, 5.2 и 6 добавлено уточнение о том, что клиническое исследование I фазы продолжается на момент составления документа, а также что планируется к проведению исследование III фазы у пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой, которым показана терапия 3 ступени по GINA.  Также по всему тексту протокола внесены правки технического характера. |

# РЕЗЮМЕ

По данным на конец 2021 – начало 2022 г., в мире насчитывалось более 350 млн больных бронхиальной астмой (БА), в России – около 7 млн, на долю детского населения приходилось около 5–10% мировой статистики. В России в 2018 г. детская заболеваемость БА составляла 10,1 случай на 1000 детей в возрасте от 0 до 14 лет. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть пациентов (20–30%) имеет трудные для терапии фенотипы БА (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией) и может быть рефрактерна к традиционной терапии.

В настоящее время ХОБЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, интенсивным табакокурением и респираторными инфекционными заболеваниями. По данным ВОЗ, в 2019 году 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ. Распространенность ХОБЛ составила 2638,2 на 100 000 человек, смертность – 42,5 на 100 000 человек. В России 2,4 млн человек страдают ХОБЛ. По данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества, этот показатель выше и составляет около 11 млн, включая недиагностированные случаи. ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. В ходе эпидемиологических исследований установлено, что при уменьшении ОФВ1 на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28%, риск развития ИБС – на 20%.

Будесонид является глюкокортикостероидом, который после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту обострений БА. При назначении ингаляционного будесонида отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных реакций, по сравнению с применением системных ГКС. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия ГКС неизвестен.

Формотерол – селективный агонист β2-адренорецепторов, который после ингаляции вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие формотерола дозозависимое, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции, и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема однократной дозы.

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола была впервые одобрена в Швеции в августе 2000 г. для лечения бронхиальной астмы (в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный) под торговым наименованием Симбикорт®. В 2006 г. Симбикорт® был одобрен в США в лекарственной форме порошок для ингаляций дозированный (с устройством Турбухалер®) для лечения бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 12 лет и старше, в 2009 г. – в показании ХОБЛ. В настоящее время Симбикорт® Турбухалер® находится в обращении более чем в 120 странах для лечения астмы и поддерживающей терапии ХОБЛ, включая Россию (с 2007 г.).

Комбинация будесонида и формотерола разрешена для применения у детей от 6 до 12 лет в показании бронхиальная астма в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный (Симбикорт® Рапихалер®) в США, ЕС и в России.

В России Симбикорт® Турбухалер® включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Показания к применению включают: лечение БА, недостаточно контролируемой приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и β2-адреностимуляторов короткого действия, или адекватно контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия, а также лечение ХОБЛ (в качестве симптоматической терапии у пациентов с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами).

Оригинальный препарат будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) был ранее изучен в рамках обширной программы исследований токсичности, специфической активности и механизма действия *in vitro* и *in vivo*, доклинической фармакокинетики и фармакодинамики.

Клинические исследования оригинального препарата фиксированной комбинации будесонида + формотерола включали исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев и пациентов, оценку фармакодинамики в исследованиях зависимости доза-ответ у здоровых добровольцев и пациентов с астмой, а также многочисленные исследования эффективности и безопасности в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. Во всех исследованиях продемонстрирована эффективность будесонида + формотерола в поддерживающей терапии БА и ХОБЛ, а также преимущество в пользу комбинированного лечения по сравнению с применением монокомпонентов и плацебо. Кроме того, был проведен ряд клинических исследований, в которых подтверждена эффективность применения комбинации будесонида + формотерола в качестве средства для купирования симптомов бронхиальной астмы (режим «по требованию») и одновременного применения для поддерживающей терапии астмы и купирования симптомов (режим «единого ингалятора»).

DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг - воспроизведенный препарат будесонида+формотерола, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и планируемыми к выпуску дозировками, а также сопоставим по лекарственной форме референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция).

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

До начала программы клинической разработки препарата DT-BUFO в соответствии с концепцией разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения, было проведено *in vitro* исследование сравнительной оценки аэродинамических свойств на каскадном импакторе нового поколения, в соответствие с применимыми регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС[[1]](#footnote-1),[[2]](#footnote-2). На основании полученных данных сопротивление воздушному потоку между устройствами, используемыми для доставки лекарственных препаратов CDA 180 (DT-BUFO) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®) признано эквивалентным. По основной группе каскадов (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи) и респирабельной фракции получено эквивалентное распределение частиц для будесонида и формотерола для лекарственных препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® (допустимый диапазон различий при оценке результатов *in vitro* составляет ± 15% при доверительном интервале 90%). По другим группам каскадов наблюдаются отличия между препаратами, таким образом, сделать заключение об эквивалентности препаратов по результатам *in vitro* исследований невозможно*.* Тем не менее, в ходе *in vitro* исследования была установлена линейность всех дозировок исследуемого и референтного препаратов, что позволяет проводить исследование терапевтической эквивалентности только с одной из дозировок лекарственных препаратов.

Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование I фазы с целью оценки фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется проведение клинического исследования III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA . Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата будесонида+формотерола позволит улучшить лекарственное обеспечение пациентов эффективной терапией, давая возможность пролечить большее количество пациентов и снизить экономическую нагрузку, связанную с продолжительной терапией бронхиальной астмы и ХОБЛ.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

Комбинированный препарат DT-BUFO (МНН: будесонид + формотерол), капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному комбинированному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). Препарат DT-BUFO представляет собой комбинированное бронходилатирующее средство, состоящее из селективного β2-адреномиметика (формотерола) и местного ГКС (будесонида). Будесонид после ингаляции оказывает быстрое дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия ГКС неизвестен. Формотерол вызывает быстрое и длительное, дозозависимое расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Оба компонента препарата DT-BUFO обладают аддитивным эффектом при обратимом нарушении проходимости дыхательных путей.

Препарат DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимой лекарственной форме (капсулы с порошком для ингаляций для препарата DT-BUFO и порошок для ингаляций дозированный для препарата Симбикорт® Турбухалер®) и снабжены ингаляторами, управляемыми дыханием. Основные принципы программы разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения сходны с таковыми для воспроизведенных препаратов в целом и рассматриваются в индивидуальном порядке, с учетом лекарственной формы и дозирующего устройства. Согласно рекомендациям Коллегии ЕАЭС[[3]](#footnote-3), разработка лекарственных препаратов для ингаляций для лечения БА и ХОБЛ заключается в поэтапном установлении сопоставимости между воспроизведенным и оригинальным (референтным) лекарственными препаратами, начиная с исследований *in vitro* (многоступенчатый каскадный импактор (импинжер), и заканчивая клиническими исследованиями, с целью подтверждения применимости в отношении воспроизведенного препарата ранее установленных данных по безопасности и эффективности оригинального (референтного) лекарственного препарата.

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

Проведено *in vitro* исследование сравнительной оценки аэродинамических свойств на каскадном импакторе нового поколения, в соответствие с применимыми регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС[[4]](#footnote-4),[[5]](#footnote-5). Сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.* Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется к проведению клиническое исследование III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

## 1.1. Химическое название

**Будесонид**

(11β, 16α)-16,17-(бутилиден-бис(окси)-11,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион

**Формотерол**

рац-(R,R)-N-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил] фенил]формамид

## 1.2. Международное непатентованное название

Будесонид + формотерол.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ИНГАСТЛЕР.

Внутреннее название продукта – DT-BUFO.

Внутренний код продукта – R03906 (Flex).

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – Будесонид + формотерол.

## 1.5. Фармакологическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические средства для ингаляционного введения. Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, кроме антихолинергических средств.

## 1.6. Код по АТХ

R03AK07.

## 1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

**Бронхиальная астма**

По данным на конец 2021 – начало 2022 г., в мире насчитывалось более 350 млн больных БA [1], в России – около 7 млн [2], на долю детского населения приходилось около 5–10% мировой статистики [1]. В России в 2018 г. детская заболеваемость БА составляла 10,1 случай на 1000 детей в возрасте от 0 до 14 лет [3].

БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Этиологические факторы возникновения и развития БА подразделяются на внутренние (генетическая предрасположенность к атопии и к бронхиальной гиперреактивности, пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков, в подростковом и взрослом – у женщин), ожирение) и факторы окружающей среды (аллергены, инфекционные агенты, профессиональные факторы, аэрополлютанты, особенности диеты) [4]. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами заболевания, определение которого является важным условием для подбора терапии и персонифицированных методов профилактики. Фенотипы БА включают аллергическую (атопическую) форму (наиболее легко распознаваемый фенотип), неаллергическую форму, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у пациентов с ожирением [4].

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть пациентов (20–30%) имеет трудные для терапии фенотипы БА (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией) и может быть рефрактерна к традиционной терапии. У них отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. Около 20–30% пациентов, обращающихся за неотложной помощью в связи с обострением астмы, нуждаются в госпитализации в специализированные отделения, и около 4-7% – в отделения реанимации и интенсивной терапии. Около 5% всех пациентов с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких [4].

У пациентов с впервые выявленной БА классификация по степени тяжести проводится на основании клинической картины, при этом учитывается наличие дневных и ночных симптомов астмы, их частота, снижение показателей легочной функции, характеризующих степень и обратимость бронхообструкции (объем формированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ)), частота и тяжесть обострений астмы, а также потребность в использовании бронходилататоров короткого действия для купирования симптомов [4].

Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из необходимого для контроля симптомов и обострений объема терапии. Оценка контроля симптомов БА проводится на основании клинических признаков (частота дневных симптомов, ночные пробуждения, частота применения бронходилататоров для купирования симптомов, ограничение повседневной активности) за последние 4 недели. Для оценки контроля симптомов используются такие инструменты как опросник по контролю симптомов астмы (Asthma Control Questionnaire, ACQ-5), тест по контролю над астмой (Asthma Control Test, ACT), включая детскую версию теста (Children Asthma Control Test, c-ACT). Оценка проводится после нескольких месяцев терапии, направленной на контроль заболевания [4].

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [8].

В настоящее время ХОБЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, интенсивным табакокурением и респираторными инфекционными заболеваниями. По данным ВОЗ, в 2019 году 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ. Распространенность ХОБЛ составила 2638,2 на 100 000 человек, смертность – 42,5 на 100 000 человек. В России 2,4 млн человек страдают ХОБЛ. По данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества, этот показатель выше и составляет около 11 млн, включая недиагностированные случаи. ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. В ходе эпидемиологических исследований установлено, что при уменьшении ОФВ1 на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [8].

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и факторы внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики, такие как бронхиальная гиперреактивность и бронхиальная астма в анамнезе, перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте, пороки развития легких, врожденный дефицит α1-антитрипсина [8].

В патогенезе ХОБЛ выделяют несколько ключевых звеньев: воспаление дыхательных путей, ограничение воздушного потока и легочная гиперинфляция (повышенная воздушность легких), нарушение газообмена, легочная гипертензия и системные эффекты. Экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ. В основе легочной гиперинфляции лежит неполное опустошение альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая) [8].

При тяжелом течении ХОБЛ развивается гипоксемия и гиперкапния вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. Из-за гипоксии происходит спазм мелких артерий легких с формированием легочной гипертензии. Прогрессирующая легочная гипертензия может приводить к гипертрофии правого желудочка и правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу) [8].

Характерной чертой ХОБЛ также является наличие системных эффектов, основными из которых являются системное воспаление, кахексия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, сердечно-сосудистые события, анемия, депрессия и другие [8].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

**Бронхиальная астма**

Современные цели терапии БА включают 2 ключевых компонента: достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени, а также минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. Данные цели достигаются применением базисной терапии в сочетании с терапией, направленной на купирование симптомов. К базисной терапии бронхиальной астмы относятся иГКС в комбинации со вторым контроллером: длительнодействующим β2–агонистом (ДДБА), короткодействующим β2–агонистом (КДБА), антагонистом лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), длительнодействующим антихолинергические средства (ДДАХ), теофиллином.

При лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход, корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля над симптомами заболевания и наличия факторов риска обострений БА. Алгоритмы данной оценки и переход от ступени к ступени терапии БА характеризуются в соответствие с программой «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative For Asthma, GINA 2020), которая разработана для взрослых, подростков и детей 6-11 лет. Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Снижение объема терапии возможно при достижении и сохранении стабильного контроля ≥ 3 месяцев и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля [4; 5].

**Таблица 1-1.** Ступени лечения бронхиальной астмы (по GINA 2020) [5].

| **Ступень** | **Предпочтительная**  **терапия** | **Другие варианты терапии** | **Предпочтительный препарат для купирования симптомов** | **Другая терапия по потребности** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | Низкие дозы иГКС+ КДБА по потребности |  | Низкие дозы  иГКС-КДБА | КДБА |
| **2** | * Ежедневно низкие дозы иГКС   или   * Низкие дозы иГКС+КДБА по потребности | * АЛТР * Низкие дозы теофиллина |
| **3** | Низкие дозы иГКС+ДДБА | * Средние дозы иГКС; * Низкие дозы иГКС + тиотропия бромид; * Низкие дозы иГКС + АЛТР; * Низкие дозы иГКС + теофиллин замедленного высвобождения. | * Низкие дозы   Будесонид + формотерола  или   * Беклометазон + формотерола |
| **4** | * Средние дозы иГКС+ДДБА   или   * Фиксированная комбинация низких\средних доз иГКС+ДДБА+ДДАХ | * Добавить тиотропия бромид к комбинации иГКС+ДДБА; * Высокие дозы иГКС + АЛТР; * Высокие дозы иГКС + теофиллин замедленного высвобождения. |
| **5** | * Высокие дозы иГКС+ДДБА   или   * Фиксированная комбинация в высокой дозе   иГКС+ДДБА+ДДАХ;   * Тиотропия бромид в сочетании с иГКС+ДДБА | Оценка фенотипа и дополнительная  терапия: ГИБП |
| **Примечание:**  ДДАХ – длительнодействующие антихолинергические средства; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительнодействующие β2-агонисты; КДБА – короткодействующие β2–агонисты; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов. | | | | |

В настоящее время всем взрослым и подросткам с БА рекомендуется применять противовоспалительную терапию (низкие дозы иГКС) симптоматически или регулярно для снижения риска тяжелых обострений БА. На ступени 1 регулярная терапия низкими дозами иГКС рекомендуется при наличии факторов риска обострений. У взрослых и подростков с 12 лет с легкой БА в качестве предпочтительной терапии рекомендуются низкие дозы фиксированной комбинации иГКС и КДБА в режиме «по потребности» (будесонид+формотерол). Для купирования симптомов и поддерживающей терапии при легкой БА рекомендуется фиксированная комбинация беклометазон+сальбутамол.

На ступени 2 рекомендуется регулярное применение низких доз иГКС в качестве базисной терапии и КДБА для купирования симптомов (режим «по потребности»). Начальная доза иГКС выбирается согласно тяжести заболевания, у взрослых стартовая доза, как правило, эквипотентна дозе беклометазона 400 мкг в день. Лечение низкими дозами иГКС уменьшает симптомы БА, улучшает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА. ИГКС более эффективны чем АЛТР, последние рекомендуются для терапии БА в сочетании с аллергическим ринитом, при вирусиндуцированной БА, астме физического усилия.

На ступени 3 взрослым пациентам рекомендуется комбинация низких доз иГКС и ДДБА как поддерживающая терапия и КДБА по потребности. Добавление ДДБА к той же самой дозе иГКС обеспечивает дополнительное улучшение симптомов и легочной функции с уменьшением риска обострений, по сравнению с увеличением дозы иГКС. При наличии риска обострений рекомендуется комбинация низких доз будесонида + формотерола или беклометазона + формотерола в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов (режим единого ингалятора).

На 4 ступени взрослым пациентам показаны комбинации низких доз будесонид + формотерол или беклометазон + формотерол в режиме единого ингалятора, или комбинации средних доз иГКС/ДДБА и КДБА «по потребности», или фиксированных комбинаций низких\средних доз иГКС/ДДБА/ДДАХ и КДБА «по потребности». Назначение фиксированной тройной комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ, или повышение дозы иГКС до максимальной в комбинации с ДДБА, при недостаточном контроле позволяет достичь клинически значимого улучшения функции легких и контроля над заболеванием.

На 5 ступени лечения взрослым пациентам назначаются комбинации высоких доз иГКС/ДДБА или фиксированной комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ. В качестве дополнительной терапии к максимальной дозе иГКС ≥ 1000 мкг в эквиваленте беклометазона рекомендуются тиотропия бромид. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначаются при тяжелой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4. Современные ГИБП для лечения БА, включая омализумаб, наиболее эффективны при Т2-эндотипе. Выбор биологической терапии является во многом индивидуализированным и не может быть эффективен у всех пациентов с неконтролируемой Т2 БА [9]. В последние годы были разработаны и внедрены таргетные препараты, воздействующие на альтернативные звенья иммунопатогенеза Т2 БА. На текущий момент регуляторными органами США, ЕС и России одобрены следующие виды ГИБП для лечения тяжелой БА: ингибиторы ИЛ-5, ингибитор ИЛ-4/ИЛ-13 и антиэозинофильное МкАТ.

**Ингибиторы ИЛ-5**

Меполизумаб и реслизумаб – это МкАТ, которые связываются непосредственно с ИЛ-5 и, таким образом, предотвращают связывание ИЛ-5 с α-цепью рецептора ИЛ-5 на эозинофилах и базофилах. Реслизумаб отличается от меполизумаба аминокислотной последовательностью участка распознавания (у реслизумаба она крысиного происхождения, у меполизумаба – мышиного). Показанием для назначения препаратов является количество эозинофилов в крови ≥ 300 и ≥ 400 клеток/мл для меполизумаба и реслизумаба, соответственно [6].

**Антиэозинофильное МкАТ**

Бенрализумаб напрямую связывается с рецептором ИЛ-5α на поверхности эозинофилов и базофилов, предотвращая взаимодействие ИЛ-5 с α-рецептором. Кроме того, бенрализумаб приводит к гибели эозинофилов и базофилов через антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Бенрализумаб был одобрен FDA и ЕМА в качестве дополнительной терапии для лечения тяжелой эозинофильной БА в конце 2017 г. и начале 2018 г., соответственно. Пороговое значение абсолютного числа эозинофилов для назначения бенрализумаба составляет ≥ 300 клеток/мл [6].

**Ингибитор ИЛ-4 и ИЛ-13**

Дупилумаб представляет собой МкАТ, связывающееся с α-субъединицей рецептора ИЛ-4, который ингибирует сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13, способствующие привлечению эозинофилов, гиперплазии бокаловидных клеток и дифференцировке Т-лимфоцитов в T-хелперы 2 типа. Дупилумаб одобрен в США, ЕС и России для лечения тяжелой астмы с эозинофильным фенотипом или при ГКС-зависимой астме [6]. Дупилумаб значительно снижает частоту обострений, улучшает легочную функцию, контроль бронхиальной астмы и качество жизни даже у пациентов с гормонозависимой БА при одновременном снижении дозы системных ГКС.

**Системные ГКС**

Рекомендованы преимущественно для лечения обострений БА, реже – в качестве поддерживающей терапии при тяжелом течении заболевания (ступень 5). Значительное воздействие ГКС приводит к сдвигу отношения пользы и риска проводимой терапии в негативную сторону [6].

**Хроническая обструктивная болезнь легких**

В терапии ХОБЛ отдельно рассматривается лечение стабильного заболевания и лечение обострений. Цели лечения стабильной ХОБЛ можно разделить на 4 основные группы: устранение симптомов и улучшение качества жизни, профилактика обострений, замедление прогрессирования заболевания, снижение летальности [8].

Лечение всех пациентов с ХОБЛ начинается с отказа от курения и воздействия других вредоносных внешних факторов. Фармакологические методы лечения включают бронходилататоры, комбинации иГКС и ДДБА, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции. Нефармакологические методы, кроме того, включают легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку и хирургическое лечение [8].

Для контроля над симптомами ХОБЛ могут применяться любые из перечисленных групп препаратов: КДБА (сальбутамол, фенотерол), КДАХ (ипратропия бромид), фиксированная комбинация КДБА/КДАХ (фенотерол+ипратропия бромид), ДДБА (индакатерол, формотерол), ДДАХ (аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид), либо их фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА (гликопиррония бромид+индакатерол, тиотропия бромид+олодатерол, умеклидиния бромид+вилантерол, аклидиния бромид+формотерол), а также фиксированные комбинации ИГКС/ДДАХ/ДДБА (флутиказона фуроат+умеклидиния бромид+вилантерол, беклометазон+гликопиррония бромид+формотерол, будесонид+гликопиррония бромид+формотерол), метилксантины (теофиллин) [8].

С целью снижения риска обострений целесообразно применение длительно действующих препаратов – ДДБА, ДДАХ – в качестве монотерапии, или в комбинации, а также в триплетных схемах с иГКС. Назначаются также ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт). Триплетные комбинации длительно действующих бронходилататоров с ИГКС направлены также на снижение риска смертности при ХОБЛ [8].

Фармакологическое действие короткодействующих бронходилататоров длится не более 6 часов, рекомендовано их применение по потребности. У бронходилататоров длительного действия эффект сохраняется на протяжении от 12 до 24 часов. У пациентов с ХОБЛ и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется использование ДДАХ. Монотерапия ДДБА рекомендуется в качестве стартовой пациентам с невыраженными симптомами ХОБЛ, при отсутствии или не более 1 обострения без госпитализации в течение предшествующего года, а также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации. При выраженных симптомах, независимо от анамнестических сведений об обострениях в течение предшествующего года сразу после установления диагноза ХОБЛ, либо при сохранении симптомов на фоне монотерапии одним ДДБА, начинать терапию рекомендуется с комбинированных схем с включением препаратов с разнонаправленными механизмами действия (ДДБА + ДДАХ) [8].

Для улучшения контроля над симптомами ХОБЛ и снижения риска обострений используются двойные или триплетные комбинации с применением ИГКС. Согласно международным рекомендациям по лечению ХОБЛ, порогом, определяющим чувствительность к ИГКС, является содержание эозинофилов периферической крови 100 клеток в 1 мкл. При значениях эозинофилии крови в пределах 100-300 клеток в 1 мкл назначение ИГКС возможно, а при содержании эозинофилов свыше 300 клеток в 1 мкл – рекомендовано. Пересмотр базисной терапии необходимо проводить не реже одного раза в год, подтверждая ее обоснование [8].

**Рофлумиласт**

Рофлумиласт подавляет связанную с ХОБЛ воспалительную реакцию посредством ингибирования фермента фосфодиэстеразы-4 и повышения внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата. Рекомендуется назначать пациентам с ХОБЛ с ОФВ1 < 50% от должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение ДДБА для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений [8].

**Пероральные глюкокортикостероиды**

Назначаются короткими курсами в периоды обострений. Пероральные ГКС вызывают ряд серьезных нежелательных эффектов; одним из самых важных является стероидная миопатия, симптомами которой являются мышечная слабость, снижение физической активности и дыхательная недостаточность у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ [8].

**Теофиллин**

Препарат обладает бронходилатационной и противовоспалительной активностью. Теофиллин значимо улучшает легочную функцию при ХОБЛ и, возможно, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, но при этом повышает риск НЯ. Есть данные о том, что низкие дозы теофиллина (100 мг 2 р/сут) статистически значимо уменьшают частоту обострений ХОБЛ. Возможно назначение теофиллина для лечения ХОБЛ в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжелыми симптомами [8].

**Антибактериальные препараты**

Назначение макролидов (азитромицина) в режиме длительной терапии по 250 мг/сут или 500 мг каждые 3 суток/неделю рекомендуется пациентам с ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями [8].

**Мукоактивные препараты**

Назначение N-ацетилцистеина 600 мг-1200 мг/сут, эрдостеина 900 мг/сутки и карбоцистеина 750 мг 2 раза в сут рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия ИГКС [8].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Будесонид + формотерол представляет собой комбинированное бронходилатирующее средство, состоящее из селективного β2-адреномиметика и местного ГКС, которые обладают разными механизмами действия и проявляют аддитивный эффект в отношении снижения частоты обострений бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Будесонид является глюкокортикостероидом, который после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту обострений БА. При назначении ингаляционного будесонида отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных реакций, по сравнению с применением системных ГКС. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия ГКС неизвестен.

Формотерол – селективный агонист β2-адренорецепторов, который после ингаляции вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие формотерола дозозависимое, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции, и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема однократной дозы.

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола была впервые одобрена в Швеции в августе 2000 г. для лечения бронхиальной астмы (в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный) под торговым наименованием Симбикорт®. В 2006 г. Симбикорт® был одобрен в США в лекарственной форме порошок для ингаляций дозированный (с устройством Турбухалер®) для лечения бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 12 лет и старше, в 2009 г. – в показании ХОБЛ. В России Симбикорт® Турбухалер® одобрен в 2007 г. и включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Показания к применению включают: лечение БА, недостаточно контролируемой приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и β2-адреностимуляторов короткого действия, или адекватно контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия, а также лечение ХОБЛ (в качестве симптоматической терапии у пациентов с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами).

Будесонид быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 30 минут после ингаляционного введения. Системная биодоступность составляет примерно 49% от доставленной дозы. Формотерол быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Системная биодоступность составляет около 61% от доставленной дозы. Период полувыведения будесонида равен 2 часам, формотерола – в среднем 17 часов.

По литературным данным оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®, в исследованиях применения будесонида + формотерола в дозе 200/6 мкг в режиме «по требованию» продемонстрировано клинически значимое снижение годовой частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с КДБА в режиме «по требованию» на 64%. При применении комбинации в режиме «единого ингалятора» частота обострений астмы, по объединенным данным рандомизированных клинических исследований, снизилась на 45-54% по сравнению с другими режимами (будесонид + формотерол в сочетании с тербуталином, будесонид + тербуталин). Уменьшение выраженности симптомов и применения терапии «по требованию», улучшение функции легких были более значительны, по сравнению со всеми другими группами терапии. Тяжесть обострений у пациентов, получавших будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора» была сопоставима с таковой в других группах лечения. Поддерживающая терапия будесонидом + формотеролом в диапазоне доз 100/6 – 400/12 мкг была более эффективна, чем монотерапия будесонидом, в отношении улучшения функции легких (утренняя и вечерняя ПСВ, ОФВ1), увеличения времени до первого легкого обострения и снижения риска легких обострений.

У пациентов с ХОБЛ эффективность комбинации будесонида и формотерола в дозах 200/6 и 400/12 мкг статистически значимо превосходила плацебо по следующим показателям: ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, количество обострений умеренной и тяжелой степени, утренняя и вечерняя ПСВ, общая оценка симптомов ХОБЛ, ночные пробуждения из-за симптомов ХОБЛ, качество жизни, связанное со здоровьем, оцененное с помощью анкеты госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) и применение КДБА. Эффективность комбинации будесонида и формотерола статистически значимо превосходила монотерапию будесонидом при оценке по показателям ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, утренней и вечерней ПСВ и частоты применения КДБА.

Комбинированное применение будесонида и формотерола в виде ингаляций обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, который сохраняется в течение длительного применения препарата. По сравнению с применением каждого из монокомпонентов комбинации, на фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ. Наиболее часто регистрируемые нежелательные явления (≥ 3%), по данным рандомизированных клинических исследований, относились к инфекционным состояниям и нарушениям со стороны дыхательной системы: инфекции дыхательных путей (5,5 - 20%), бронхит (1-7%), ухудшение течения астмы (3-14,7%), вирусные инфекции (3%), кандидоз полости рта (1-3,2%), назофарингит (8%), фарингит (2-9%), инфекции нижних дыхательных путей (3%), головная боль (5%), синусит (4%). Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, являются ожидаемые для фармакологического класса β2-адреномиметиков нежелательные явления, такие как тремор и учащенное сердцебиение. Симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Нежелательные реакции, характерные для фармакологических групп β2-агонистов и иГКС, включают хрипоту (1,1%), кандидоз полости рта (1,0%), тремор (0,6%), чувство сердцебиения (0,6%), пневмонию (0,6%), катаракту (0,5%), глаукому (0,07%). Частота данных явлений была сходна с таковой в группах сравнения.

DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг - воспроизведенный препарат будесонида+формотерола, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и планируемыми к выпуску дозировками, а также сопоставим по лекарственной форме референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

До начала программы клинической разработки препарата DT-BUFO в соответствии с концепцией разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения, было проведено *in vitro* исследование сравнительной оценки аэродинамических свойств на каскадном импакторе нового поколения, в соответствие с применимыми регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС[[6]](#footnote-6),[[7]](#footnote-7).

На основании полученных данных сопротивление воздушному потоку между устройствами, используемыми для доставки лекарственных препаратов CDA 180 (DT-BUFO) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®) признано эквивалентным. По основной группе каскадов (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи) и респирабельной фракции получено эквивалентное распределение частиц для будесонида и формотерола для лекарственных препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® (допустимый диапазон различий при оценке результатов *in vitro* составляет ± 15% при доверительном интервале 90%). По другим группам каскадов наблюдаются отличия, таким образом сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.* Тем не менее, в ходе *in vitro* исследования была установлена линейность всех дозировок исследуемого и референтного препаратов, что позволяет проводить исследование терапевтической эквивалентности только с одной из дозировок лекарственных препаратов.

Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется проведение клинического исследования III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата будесонида+формотерола позволит улучшить лекарственное обеспечение пациентов эффективной терапией, давая возможность пролечить большее количество пациентов и снизить экономическую нагрузку, связанную с продолжительной терапией бронхиальной астмы.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

Показания к применению будесонида + формотерола включают:

***Для дозировки 80 мкг + 4,5 мкг***

* Бронхиальная астма, для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений.

***Для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг***

* Бронхиальная астма (для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений.

Препарат подходит для терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести, при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

***Для дозировки 320 мкг + 9 мкг***

* Бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и β2-адреностимуляторов короткого действия, или адекватно контролируемая ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия);
* ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами).

## Список литературы

1. Бокова Т.А., Карташова Д.А., Троицкая Е.В. Заболеваемость бронхиальной астмой детей в Московской области: эпидемиологическая характеристика. РМЖ. 2022;2:2-5.
2. Управление Федеральной Службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области. https://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/12405
3. Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Соколовская Т.А., Матвеев Э.Н. Тенденции заболеваемости и динамика хронизации патологии у детей 0-14 лет в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2019; 65(5):10. http://vestnik.mednet.ru/content/view/1105/30/lang,ru/ DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-10
4. Бронхиальная астма (дети/ взрослые). Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2021
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf
6. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB et al. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. J Allergy Clin Immunol Pract. May/June 2019
7. Mann M, Meyer RJ. Drug Development for Asthma and COPD: A Regulatory Perspective. Respir Care. 2018;63(6):797-817. doi:10.4187/respcare.06009
8. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации (проект). Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2023
9. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. Пульмонология. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
10. FDA. CDER/Statistical Review and Evaluation (sNDA011929) – Symbycort AC pMDI 80/4.5 mcg. Jan, 2017. Электронный доступ: <https://www.fda.gov/media/103877/download>. Дата доступа: 02-окт-2023.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® (ЛСР-002623/07 от 15.12.2021). Министерство Здравоохранения Российской Федерации.

# 2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## Введение и резюме

Комбинированный препарат DT-BUFO (МНН: будесонид + формотерол), капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному комбинированному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). Препарат DT-BUFO представляет собой комбинированное бронходилатирующее средство, состоящее из селективного β2-адреномиметика (формотерола) и местного ГКС (будесонида). Будесонид после ингаляции оказывает быстрое дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия ГКС неизвестен. Формотерол вызывает быстрое и длительное, дозозависимое расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Оба компонента препарата DT-BUFO обладают аддитивным эффектом при обратимом нарушении проходимости дыхательных путей.

Препарат DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимой лекарственной форме (капсулы с порошком для ингаляций для препарата DT-BUFO и порошок для ингаляций дозированный для препарата Симбикорт® Турбухалер®) и снабжены ингаляторами, управляемыми дыханием. Основные принципы программы разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения сходны с таковыми для воспроизведенных препаратов в целом и рассматриваются в индивидуальном порядке, с учетом лекарственной формы и дозирующего устройства. Согласно рекомендациям Коллегии ЕАЭС[[8]](#footnote-8), разработка лекарственных препаратов для ингаляций для лечения БА и ХОБЛ заключается в поэтапном установлении сопоставимости между воспроизведенным и оригинальным (референтным) лекарственными препаратами, начиная с исследований *in vitro* (многоступенчатый каскадный импактор (импинжер)), и заканчивая клиническими исследованиями, с целью подтверждения применимости в отношении воспроизведенного препарата ранее установленных данных по безопасности и эффективности оригинального (референтного) лекарственного препарата.

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

Лекарственный препарат DT-BUFO разработан дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» и полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, и дозировке референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция), а также сопоставим референтному препарату по лекарственной форме. Препарат DT-BUFO и оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® имеют отличия только в составе вспомогательных веществ.

Проведено *in vitro* исследование сравнительной оценки аэродинамических свойств на каскадном импакторе нового поколения, в соответствие с применимыми регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС[[9]](#footnote-9),[[10]](#footnote-10) и показаны различия по нескольким группам каскадов. Сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.* Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется проведение клинического исследования III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

Будесонид: C25H34O6

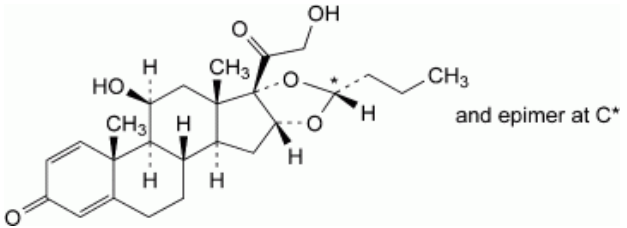
Формотерол: C42H56N4O14

### 2.1.2. Структурная формула

**Будесонид**

Будесонид является глюкокортикостероидом и состоит из смеси двух эпимеров в соотношении 1:1: C\*-22S (прегна-1,4-диен-3,20-дион,16,17-бутилиденбис(окси)-11,21-дигидрокси-,[11β,16α(R)] – эпимер А) и C\*-22R (прегна-1,4-диен-3,20-дион,16,17-бутилиденбис(окси)-11,21-дигидрокси-,[11β,16α(S)] – эпимер Б). Активный ингредиент будесонид имеет 9 хиральных центров.

**Рисунок 2-1.** Структурная формула будесонида.

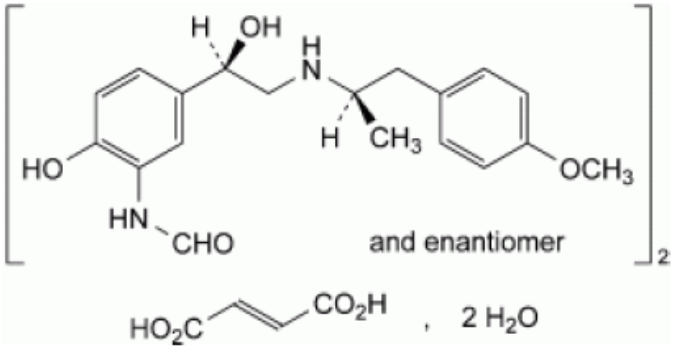


**Молекулярная масса**: 430,5 г/моль.

**Формотерол**

Формотерола дигидрата фумарат представляет собой соль формотерола и фумаровой кислоты в соотношении 2:1, связанную с 2 молекулами воды. Молекула формотерола имеет 2 хиральных центра. Его химическое название N-[2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[[(1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил] амино]этил]фенил]формамид (Е)-бутендиоат дигидрат.

**Рисунок 2-2.** Структурная формула формотерола.



**Молекулярная масса:** 840,9.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

**Будесонид**

Будесонид представляет собой кристаллический порошок от белого до почти белого цвета, хорошо растворимый в хлороформе, умеренно растворим в этаноле, практически нерастворим в воде и гептане. Температура плавления будесонида от 224°С до 231,5°С с разложением.

**Формотерол**

Формотерола дигидрата фумарат представляет собой негигроскопичный кристаллический порошок от белого до почти белого, или слегка желтого цвета. Формотерол слаборастворим в воде, растворим в метаноле, слаборастворим в 2-пропаноле и практически нерастворим в ацетонитриле. Константа диссоциации (pKa) формотерола при 25°C составляет 7,9 для фенольной группы и 9,2 для аминогруппы. Коэффициент разделения октанол-вода при 25°C составляет 2,6.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы с порошком для ингаляций.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

**Ингалятор**

Наименование по спецификации: устройство для ингаляции инхалер CDA.

Наименование по НД: Ингалятор CDAhalerC-V1-AE R оранж/EmpbhБр.

Геометрические характеристики: ширина – 40,25 мм, общая высота – 67,87 мм, толщина – 30,20 мм.

**Капсулы**

***Для дозировки 80 мкг + 4,5 кг/доза:***

Твердые капсулы №3 с прозрачными бесцветными корпусом и крышечкой, содержащие белый или почти белый порошок.

***Для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза:***

Твердые капсулы №3 с прозрачным бесцветным корпусом и прозрачной крышечкой темно-зеленого цвета, содержащие белый или почти белый порошок.

***Для дозировки 320 мкг + 9 мкг/доза:***

Твердые капсулы №3 с прозрачным бесцветным корпусом и прозрачной крышечкой синего цвета, содержащие белый или почти белый порошок.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, во всех планируемых к выпуску дозировках: 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг (АО «Р-Фарм»).

**Таблица 2‑1.** Состав лекарственного препарата DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, во всех планируемых к выпуску дозировках: 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг (АО «Р-Фарм»).

| **Для дозировки** | **80 мкг + 4,5 мкг** | **160 мкг + 4,5 мкг** | **320 мкг + 9 мкг** |
| --- | --- | --- | --- |
| *Действующее вещество* | | | |
| Будесонид | 0,0800 мг | 0,1600 мг | 0,3200 мг |
| Формотерола фумарата дигидрат | 0,0045 мг | 0,0045 мг | 0,0090 мг |
| *Вспомогательные вещества* | | | |
| Лактозы моногидрат | 13,4951 мг | 13,2154 мг | 12,8512 мг |
| Магния стеарат | 0,0204 мг | 0,0201 мг | 0,0198 мг |
| **Масса содержимого капсулы:** | **13,6000 мг** | **13,4000 мг** | **13,2000 мг** |
| Капсула твердая гипромеллозная №3  [*корпус*: гипромеллоза – 100 %;  *крышка*: гипромеллоза – 100 %] | 47,0000 мг | - | - |
| Капсула твердая гипромеллозная №3  [*корпус*: гипромеллоза – 100 %;  *крышка*: бриллиантовый голубой (Е133) – 0,05 %, оксид железа желтый (Е172) – 0,8 %, гипромеллоза – до 100 %] | - | 47,0000 мг | - |
| Капсула твердая гипромеллозная №3  [*корпус*: гипромеллоза – 100 %;  *крышка*: бриллиантовый голубой (Е133) – 0,5466 %, гипромеллоза – до 100 %] | - | - | 47,0000 мг |
| **Масса капсулы:** | **60,6000 мг** | **60,4000 мг** | **60,2000 мг** |
| **Примечание:**  Состав указан на капсулу. | | | |

Лекарственный препарат DT-BUFO разработан дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» и полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, и дозировке референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция), а также сопоставим референтному препарату по лекарственной форме. Препарат DT-BUFO и оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® имеют отличия только в составе вспомогательных веществ (наличие магния стеарата в составе препарата DT-BUFO).

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

**Таблица 2-2**. Сопоставление составов воспроизведенного препарата DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг, и оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный. 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг.

| **Дозировка** | **80 мкг + 4,5 мкг** | | **160 мкг + 4,5 мкг** | | **320 мкг + 9 мкг** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** |
| *Действующее вещество* | | | | | | |
| Будесонид микронизированный | 0,0800 мг | 0,0800 мг | 0,1600 мг | 0,1600 мг | 0,3200 мг | 0,3200 мг |
| Формотерола фумарата дигидрат | 0,0045 мг | 0,0045 мг | 0,0045 мг | 0,0045 мг | 0,0090 мг | 0,0090 мг |
| *Вспомогательные вещества* | | | | | | |
| Лактозы моногидрат | 13,4951 мг | 0,810 мг | 13,2154 мг | 0,730 мг | 12,8512 мг | 0,491 мг |
| Магния стеарат | 0,0204 мг | - | 0,0201 мг | - | 0,0198 мг | - |
| **Масса содержимого капсулы:** | **13,6000 мг** | НП | **13,4000 мг** | НП | **13,2000 мг** | НП |
| Капсула твердая гипромеллозная №3  [*корпус*: гипромеллоза – 100 %;  *крышка*: гипромеллоза – 100 %] | 47,0000 мг | НП | - | НП | - | НП |
| Капсула твердая гипромеллозная №3  [*корпус*: гипромеллоза – 100 %;  *крышка*: бриллиантовый голубой (Е133) – 0,05 %, оксид железа желтый (Е172) – 0,8 %, гипромеллоза – до 100 %] | - | НП | 47,0000 мг | НП | - | НП |
| Капсула твердая гипромеллозная №3  [*корпус*: гипромеллоза – 100 %;  *крышка*: бриллиантовый голубой (Е133) – 0,5466 %, гипромеллоза – до 100 %] | - | НП | - | НП | 47,0000 мг | НП |
| **Масса капсулы:** | **60,6000 мг** | НП | **60,4000 мг** | НП | **60,2000 мг** | НП |
| **Примечание:**  НП – не применимо. | | | | | | |

Согласно Решению Коллегии ЕАЭС №1 от 14-янв-2020 г. «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых», а также рекомендациям Коллегии ЕАЭС №17 от 7-сен-2018 г. «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов», в отношении порошковых ингаляторов необходимо представить результаты сравнительных исследований *in vitro* воспроизведенного лекарственного препарата и оригинального (референтного) препарата, о полном профиле распределения частиц по размеру на отдельном каскаде с использованием каскадного импактора (импинджера) и оценку респирабельной фракции.

### 2.2.4. Форма выпуска

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 6, 12 контурных ячейковых упаковок вместе с устройством для ингаляций инхалер CDA помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

### 2.2.5. Исследование аэродинамических свойств

***Исследование аэродинамических свойств препарата DT-BUFO (будесонид+формотерол), капсулы с порошком для ингаляций (АО «Р-Фарм», Россия), на каскадном импакторе-импинджере***

Для сравнительной оценки аэродинамических свойств было проведено исследование на каскадном импакторе нового поколения с пресепаратором в соответствии с ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц», модифицированном для скорости потока 60 л/мин.

Серии препаратов для исследования сопоставимости были выбраны с использованием международных рекомендаций к изучению сопоставимости препаратов для ингаляционного введения (ЕАЭС, ЕМА) и включали 3 серии исследуемого препарата DT-BUFO представленные дозировками 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза, 320 мкг + 9 мкг/доза и 3 серии референтного (оригинального) препарата Симбикорт**®** Турбухалер**®** представленные дозировками 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза.

**Таблица 2-3.** Серии исследуемого препарата DT-BUFO и референтного препарата Симбикорт**®** Турбухалер**®**.

| **Название препарата, дозировка** | **Производитель** | **Дата** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **пр-ва** | **ист. срока годности** |
| **Исследуемый препарат** | | | |
| DT-BUFO (будесонид + формотерол, 80 мкг + 4,5 мкг/доза) | ООО «Р-Опра», Россия | 12.2023 | 11.2025 |
| DT-BUFO (будесонид + формотерол, 160 мкг + 4,5 мкг/доза) | ООО «Р-Опра», Россия | 12.2023 | 11.2025 |
| DT-BUFO (будесонид + формотерол, 320 мкг + 9 мкг/доза) | ООО «Р-Опра», Россия | 11.2023 | 10.2025 |
| **Препарат сравнения** | | | |
| Симбикорт**®** Турбухалер**®** (будесонид + формотерол, 80/4,5 мкг/доза) | АстраЗенека АБ, Швеция | 06.2023 | 05.2026 |
| Симбикорт**®** Турбухалер**®** (будесонид + формотерол, 160/4,5 мкг/доза) | АстраЗенека АБ, Швеция | 07.2023 | 06.2026 |
| Симбикорт**®** Турбухалер**®** (будесонид + формотерол, 320/9 мкг/доза) | АстраЗенека АБ, Швеция | 09.2023 | 08.2026 |

Определение количества действующих веществ, осевших на каждом из уловителей импактора, проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с требованиями ФЕАЭС 2.1.2.28 «Высокоэффективная жидкостная хроматография», 2.1.2.36. «Хроматографические методы разделения» на жидкостном хроматографе высокого давления, снабженном диодноматричным или мультиволновым ультрафиолетовым детектором. Испытание проведено на 10 дозах (капсулах) препарата. Результаты должны совпадать как минимум по 4 группам/ступеням. Оценку и сравнение аэродинамических свойств препаратов проводили по следующим группам каскадов:

* + Группа 1 – Входной порт + Пресепаратор.
  + Группа 2 – Каскады 1 + 2 (ротоглотка).
  + Группа 3 – Каскады 3 + 4 + 5 (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи).
  + Группа 4 – Каскады 6 + 7 + 8 (Альвеолы).
  + Респирабельная фракция.

Максимальный допустимый диапазон различий при оценке результатов *in vitro* составляет ± 15 % при доверительном интервале 90 %.

Ингалятор был подготовлен в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и вставлен к входному отверстию импактора с использованием подходящего адаптера для мундштука. В прибор введено требуемое значение объема легких (=4,0), необходимое количество срабатываний (доз) (=10,0). Процедура повторялась для каждой дозы. Были подготовлены три вида испытуемых растворов (для входного порта, для пресепаратора, для улавливающих чашек 1-8), которые использовались при проведении теста «Баланс масс». Определение респирабельной фракции производилось с помощью испытуемых растворов с улавливающих чашек 3-8, а также стандартного образца, которые подвергались хроматографированию с последующим проведением расчета.

Результаты аэродинамического исследования представлены в таблицах 2-4 – 2-10 и на рисунках 2-3 – 2-8.

**Таблица 2-4.** Индивидуальные значения сопротивления потоку воздуха CDA Haler 180 (DT-BUFO) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®) соотношение сопротивления потоку воздуха исследуемого устройства к референтному устройство и эквивалентность.

| **Устройство ингалятора** | **CDA 180** | **Турбухалер®** |
| --- | --- | --- |
| **№ ингалятора** | **Значение перепада давления (*Р1*), кПа** | |
| 1 | 3,51 | 3,86 |
| 2 | 3,27 | 3,86 |
| 3 | 3,64 | 3,93 |
| 4 | 3,34 | 3,44 |
| 5 | 3,09 | 3,15 |
| 6 | 3,41 | 3,33 |
| Среднее: | 3,38 | 3,60 |
| Сопротивление, (кПа0,5×мин)/л | 0,031 | 0,032 |
| Отношение Исследуемое устройство/Референтное устройство | 0,97 | |
| Эквивалентность да/нет | да | |

**Таблица 2-5.** Сводная таблица аэродинамического распределения будесонида (мкг) в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 80/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).

| **Группа каскадов** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **Отношение исследуемый / референтный ЛП** | **Эквивалентность исследуемый / референтный ЛП** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа 1 | 20,09 | 20,70 | 0,97 | Да |
| Группа 2 | 6,26 | 4,29 | 1,46 | Нет |
| Группа 3 | 29,15 | 33,64 | 0,87 | Да |
| Группа 4 | 9,08 | 4,06 | 2,24 | Нет |
| Респирабельная фракция | 38,90 | 38,24 | 1,02 | Да |

**Таблица 2-6.** Сводная таблица аэродинамического распределения формотерола в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 80/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).

| **Группа каскадов** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **Отношение исследуемый / референтный ЛП** | **Эквивалентность исследуемый / референтный ЛП** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа 1 | 0,89 | 1,22 | 0,73 | Нет |
| Группа 2 | 0,30 | 0,25 | 1,20 | Нет |
| Группа 3 | 1,69 | 1,70 | 0,99 | Да |
| Группа 4 | 0,48 | 0,27 | 1,77 | Нет |
| Респирабельная фракция | 2,21 | 2,01 | 1,10 | Да |

**Таблица 2-7.** Сводная таблица аэродинамического распределения будесонида в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 160 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 160/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).

| **Группа каскадов** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **Отношение исследуемый / референтный ЛП** | **Эквивалентность исследуемый / референтный ЛП** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа 1 | 35,44 | 39,19 | 0,90 | Да |
| Группа 2 | 12,31 | 8,91 | 1,38 | Нет |
| Группа 3 | 55,50 | 61,83 | 0,90 | Да |
| Группа 4 | 15,73 | 8,42 | 1,87 | Нет |
| Респирабельная фракция | 72,54 | 71,38 | 1,02 | Да |

**Таблица 2-8.** Сводная таблица аэродинамического распределения формотерола в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 160 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 160/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).

| **Группа каскадов** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **Отношение исследуемый / референтный ЛП** | **Эквивалентность исследуемый / референтный ЛП** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа 1 | 0,86 | 1,04 | 0,83 | Нет |
| Группа 2 | 0,27 | 0,27 | 1,02 | Да |
| Группа 3 | 1,94 | 1,96 | 0,99 | Да |
| Группа 4 | 0,53 | 0,22 | 2,36 | Нет |
| Респирабельная фракция | 2,50 | 2,55 | 1,13 | Да |

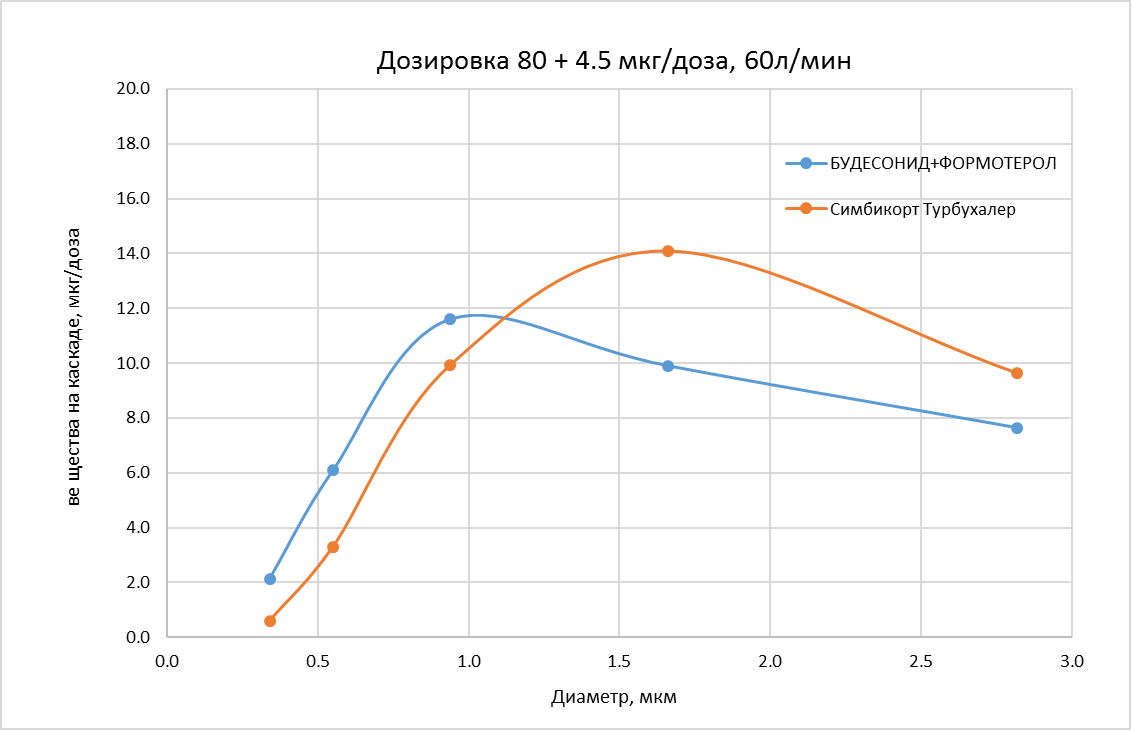
**Таблица 2-9.** Сводная таблица аэродинамического распределения будесонида в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 320 мкг + 9 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 320/9 мкг/доза (референтный ЛП).

| **Группа каскадов** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **Отношение исследуемый / референтный ЛП** | **Эквивалентность исследуемый / референтный ЛП** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа 1 | 73,91 | 102,17 | 0,72 | Нет |
| Группа 2 | 27,19 | 22,48 | 1,21 | Нет |
| Группа 3 | 124,12 | 137,75 | 0,90 | Да |
| Группа 4 | 29,25 | 14,82 | 1,97 | Нет |
| Респирабельная фракция | 156,31 | 155,49 | 1,01 | Да |

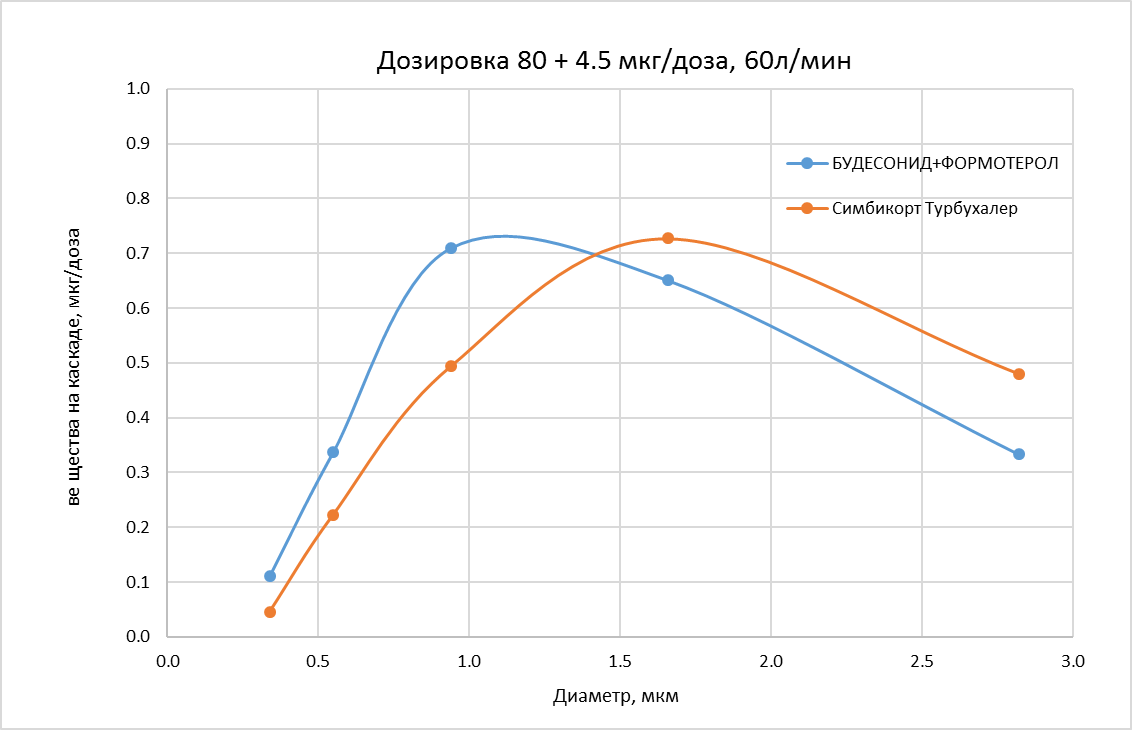
**Таблица 2-10.** Сводная таблица аэродинамического распределения формотерола в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 320 мкг + 9 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 320/9 мкг/доза (референтный ЛП).

| **Группа каскадов** | **DT-BUFO** | **Симбикорт® Турбухалер®** | **Отношение исследуемый / референтный ЛП** | **Эквивалентность исследуемый / референтный ЛП** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа 1 | 1,74 | 2,82 | 0,62 | Нет |
| Группа 2 | 0,58 | 0,61 | 0,96 | Да |
| Группа 3 | 3,98 | 3,95 | 1,01 | Да |
| Группа 4 | 0,85 | 0,47 | 1,79 | Нет |
| Респирабельная фракция | 4,89 | 4,50 | 1,09 | Да |

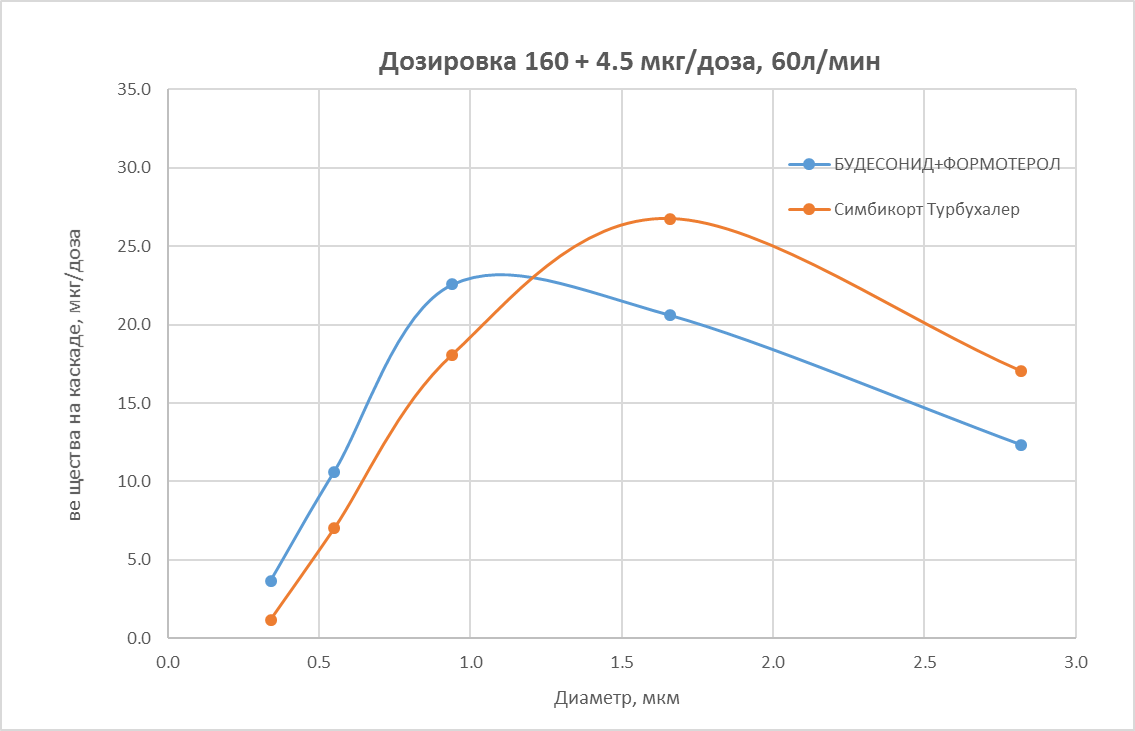
**Рисунок 2-3.** Сравнение аэродинамического распределения будесонида в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 80/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).



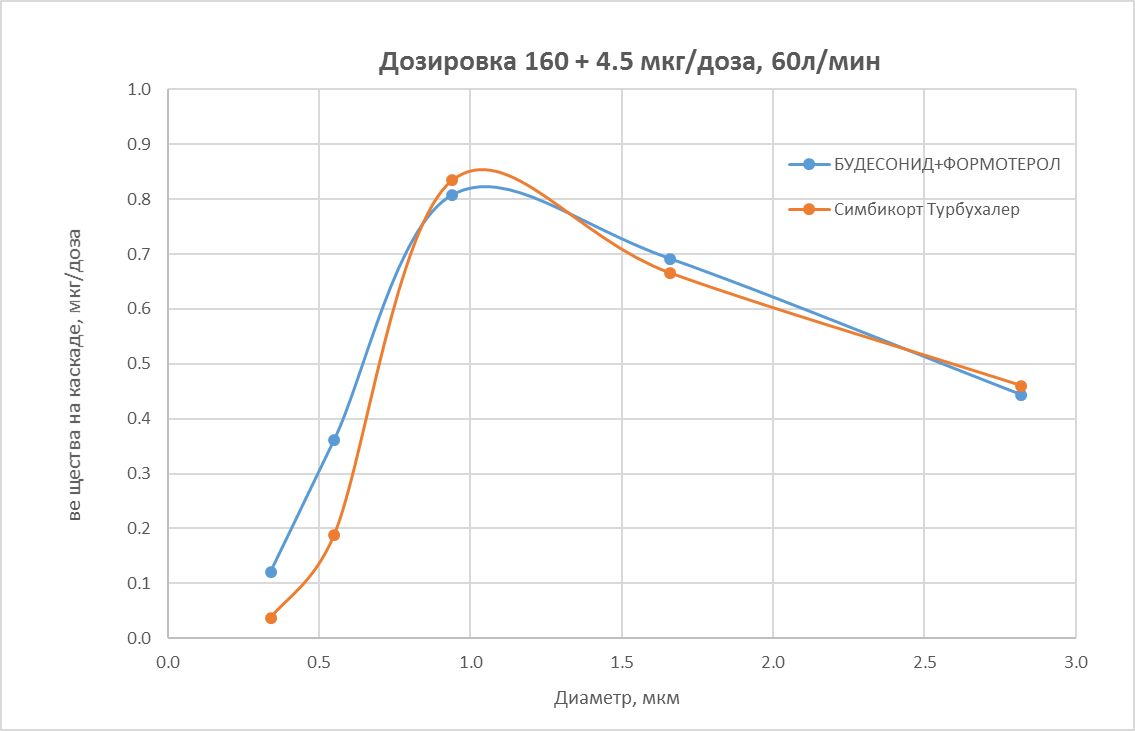
**Рисунок 2-4.** Сравнение аэродинамического распределения формотерола в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 80/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).



**Рисунок 2-5.** Сравнение аэродинамического распределения будесонида в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 160 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 160/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).



**Рисунок 2-6.** Сравнение аэродинамического распределения формотерола в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 160 мкг + 4,5 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 160/4,5 мкг/доза (референтный ЛП).



**Рисунок 2-7.** Сравнение аэродинамического распределения будесонида в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 320 мкг + 9 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 320/9 мкг/доза (референтный ЛП).

**Рисунок 2-8.** Сравнение аэродинамического распределения формотерола в лекарственных препаратах DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 320 мкг + 9 мкг/доза (исследуемый ЛП) и Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 320/9 мкг/доза (референтный ЛП).

На основании полученных данных сопротивление воздушному потоку между устройствами, используемыми для доставки лекарственных препаратов CDA 180 (DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза, 320 мкг + 9 мкг/доза) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза) признано эквивалентным.

По основной группе каскадов (группа 3, каскады 3 + 4 + 5 (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи)) и респирабельной фракции получено эквивалентное распределение частиц для будесонида и формотерола для лекарственных препаратов (DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза, 320 мкг + 9 мкг/доза) и (Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза). По другим группам каскадов наблюдаются отличия, таким образом сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.*

Тем не менее, данное исследование продемонстрировало линейность дозировок как исследуемого, так и референтного препаратов.

Так, количество респирабельной фракции будесонида при оценке дозировок 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза, 320 мкг + 9 мкг/доза исследуемого препарата DT-BUFO на 3-8 ступенях импактора составило 38,90; 72,54 и 156,31 мкг соответственно, что при корректировке на дозу составляет 0,486; 0,453 и 0,488 соответственно. Различия между дозировками не превышают 25%, что подтверждает линейность дозировок по будесониду. Количество респирабельной фракции формотерола при оценке исследуемого препарата составило 2,21; 2,50; 4,89 мкг соответственно, что в пересчете на дозу составляет 0,491; 0,556; 0,543 соответственно. Различия между дозировками не превышают 25%, что подтверждает линейность дозировок по формотеролу.

Для референтного препарата Симбикорт® Турбухалер® количество респираторной фракции будесонида составило 38,24; 71,38; 155,49 мкг для дозировок 80 мкг + 4,5 мкг/доза, 160 мкг + 4,5 мкг/доза, 320 мкг + 9 мкг/доза соответственно, что при корректировке на дозу составляет 0,478; 0,446; 0,486 мкг, соответственно. Различия между дозировками не превышают 25%, что подтверждает линейность дозировок по будесониду. Количество респирабельной фракции при оценке референтного препарата составило 2,01; 2,55; 4,50 мкг соответственно, что в пересчете на дозу составляет 0,447; 0,566; 0,500 мкг соответственно. Различия между дозировками не превышают 25%, что подтверждает линейность дозировок по формотеролу.

**Таблица 2-11.** Результаты оценки линейности дозировок препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер®.

| **Показатель** | **Дозировка 80 мкг + 4,5 мкг/доза** | **Дозировка 160 мкг + 4,5 мкг/доза** | **Дозировка 320 мкг + 9 мкг/доза** |
| --- | --- | --- | --- |
| **DT-BUFO** | | | |
| РФ будесонида, мкг | 38,90 | 72,54 | 156,31 |
| РФ/доза | 0,486 | 0,453 | 0,488 |
| Различие, % | - | -7 | 0,4 |
| РФ формотерола, мкг | 2,21 | 2,50 | 4,89 |
| РФ/доза | 0,491 | 0,556 | 0,543 |
| Различие, % | - | 12,4 | 10,1 |
| **Симбикорт® Турбухалер®** | | | |
| РФ будесонида, мкг | 38,24 | 71,38 | 155,49 |
| РФ/доза | 0,478 | 0,446 | 0,486 |
| Различие, % | - | -6,9 | 1,7 |
| РФ формотерола, мкг | 2,01 | 2,55 | 4,50 |
| РФ/доза | 0,447 | 0,566 | 0,500 |
| Различие, % | - | 23,7 | 11,2 |
| **Примечание:**  РФ – респирабельная фракция. Различие между дозировками в % считалось по правилам расчета процентной разницы: (Б-А)/[(А+Б)/2]\*100% | | | |

Таким образом, линейность дозировок подтверждена как для исследуемого, так и для референтного препарата. Это позволяет проводить оценку клинической терапевтической эквивалентности только с 1 дозировкой препарата.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Срок годности

2 года.

### 2.3.2. Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25 °С.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

**Меры предосторожности при лечении отдельных заболеваний**

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

При совместном применении β2-адреномиметиков с препаратами, которые могут вызвать или усилить гипокалиемический эффект, например, производные ксантина, стероиды или диуретики, возможно усиление гипокалиемического эффекта β2-адреномиметиков. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, применяющих бронходилататоры короткого действия для снятия приступов, при обострении тяжелой бронхиальной астмы, так как риск развития гипокалиемии увеличивается на фоне гипоксии и при других состояниях, когда увеличивается вероятность развития гипокалиемического эффекта. В таких случаях рекомендуется контролировать содержания калия в сыворотке.

В период лечения следует контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом.

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

## Список литературы

1. Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol fumarate dihydrate dry powder for oral inhalation) [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Rev. February 8, 2021
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® (ЛСР-002623/07 от 15.12.2021). Министерство Здравоохранения Российской Федерации.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V (EMA/83618/202). 30 January 2020

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых».

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Комбинированный препарат DT-BUFO (МНН: будесонид + формотерол), капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному комбинированному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). Лекарственный препарат DT-BUFO разработан дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» и полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, и дозировке референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция), а также сопоставим референтному препарату по лекарственной форме. Препарат DT-BUFO и оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® имеют отличия только в составе вспомогательных веществ.

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

Основные принципы программы разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения сходны с таковыми для воспроизведенных препаратов в целом и рассматриваются в индивидуальном порядке, с учетом лекарственной формы и дозирующего устройства. Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

Оригинальный препарат будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) был ранее изучен в рамках обширной программы исследований токсичности, специфической активности и механизма действия *in vitro* и *in vivo*, доклинической фармакокинетики и фармакодинамики.

Исследования токсичности при однократном введении для оригинального препарата были проведены при ингаляционном введении на крысах (в дозах 97 + 3 мг/кг) и собаках (в дозах 737 + 22 мкг/кг). Исследования с многократным ингаляционным введением фиксированной комбинации будесонида + формотерола в дозе 51 + 2,7 мкг/кг/сут на крысах и в дозе 50 + 2,7 мкг/кг/сут на собаках показали, что комбинированное применение препаратов не потенцировало токсическое действие каждого из монокомпонентов. После многократного ингаляционного введения в течение 3 месяцев основные наблюдаемые признаки токсичности были преимущественно обусловлены будесонидом и включали изменения ряда лабораторных показателей (снижение количества лимфоцитов, глюкозы и кортизола, повышение уровня общего белка плазмы, холестерина, щелочной фосфатазы), влияние на органы иммунопоэза (снижение массы и/или атрофия тимуса, увеличение массы селезенки с лимфоидным истощением), снижение массы и/или атрофия надпочечников и некоторых других внутренних органов. У собак наблюдалась тахикардия, связанная с введением формотерола.

Таким образом, на основании полученных данных представляется обоснованным переходить к проведению клинических исследований с целью регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС.

## 3.1. Литературные данные о доклинических исследованиях оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®

### 3.1.1. Доклиническая фармакология

**3.1.1.1. Механизм действия**

Оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® представляет собой комбинированное бронходилатирующее средство, состоящее из селективного β2-адреномиметика и местного глюкокортикостероида, которые обладают разными механизмами действия и проявляют аддитивный эффект в отношении снижения частоты обострений БА и ХОБЛ. При лечении БА Симбикорт® Турбухалер® может использоваться в качестве противовоспалительного средства для купирования симптомов (режим «по потребности»), а также как средство для купирования симптомов и поддерживающей терапии (режим единого ингалятора) из-за быстрого бронхолитического эффекта формотерола и противовоспалительного действия будесонида.

Будесонид является глюкокортикостероидом, который после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту обострений БА. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия глюкокортикостероидов неизвестен [1].

Формотерол – селективный агонист β2-адренорецепторов, который после ингаляции вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие формотерола дозозависимое, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции, и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема разовой дозы [1].

**3.1.1.2. Доклиническая фармакодинамика**

**3.1.1.2.1. Первичная фармакодинамика**

**Первичная фармакодинамика *in vitro* и *ex vivo***

**Будесонид**

Будесонид – глюкокортикоид с высоким сродством к специфическим рецепторам глюкокортикоидов, которые взаимодействуют с кортизолом. При регулярном применении аффинность связывания будесонида с данными рецепторами примерно в 200 раз превышает таковую кортизола. Кроме того, было показано, что местная противовоспалительная активность будесонида 1000-кратно превышает активность кортизола. Будесонид имеет высокое соотношение местной и системной активности по сравнению с другими глюкокортикоидами (беклометазон, флуоцинолон и триамцинолон), что обусловлено наличием 16,17-ацетальной боковой цепи [2]. Исследования на животных показали, что будесонид имеет в 2–10 раз лучшее соотношение местной противовоспалительной и системной активностей, чем беклометазона дипропионат или триамцинолона ацетонид [3].

При ингаляционном введении будесонид быстро индуцирует вазоконстрикцию в легких, что позволяет предположить негеномный механизм действия, вероятно, связанный с трансмиссией норадреналина в нейромышечном синапсе [2].

На изолированной и перфузируемой модели легких крысы вазоконстрикция была более выраженной после ингаляции от 10 до 50 мкг будесонида, чем при более низкой дозе 2 мкг. Будесонид ингибирует адгезию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов к эндотелиальным клеткам капилляров в очаге воспаления, блокирует действие ингибитора миграции макрофагов и активность фосфолипазы А2, тем самым снижая образование простагландинов и лейкотриенов в тканях. Показано также, что ингаляционное введение будесонида снижает показатели активации эозинофилов при бронхиальной астме. Считается, что данные эффекты возникают в результате ингибирования транскрипции цитокинов, экспрессируемых при астме, в частности, интерлейкинов (ИЛ)-3, ИЛ-4 и ИЛ-5 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), особенно активированными Т-клетками [2].

У морских свинок будесонид противодействовал преимущественно IgE-опосредованной анафилаксии в легких. Будесонид не обладал значимой бронходилатирующей активностью *in vitro* и *in vivo.* Будесонид не усиливал бронхорелаксацию, опосредованную β-миметиками, и не влиял на вызванное теофиллином расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей у морских свинок [3].

Будесонид вызывал эффекты, характерные для глюкокортикоидов, при подкожном введении. У адреналэктомированных крыс наблюдалось отложение гликогена в печени, увеличение объема мочи и незначительное изменение выведения натрия [3].

Глюкокортикоиды подавляют экссудацию плазмы через эндотелиальный барьер бронхиальной сосудистой сети и, следовательно, уменьшают отек дыхательных путей [2].

**Формотерол**

В исследованиях *in vitro* показано, что формотерол является в 200 раз более сильным агонистом β2-рецепторов, чем по отношению к β1-рецепторам. В бронхиальных мембранах, меченых [125I] йодцианопиндололом, формотерол и сальметерол (агонист β2-адренорецептора) образовывали высокоаффинные связи с β2-рецепторами, при этом будесонид показал более высокую степень сродства (57% против 28%) [2].

Формотерол и сальметерол высокоселективны в отношении подтипов рецепторов β2- и β1- (значения pKi составили 8,2 и 6,25 и 8,3 и 5,7, соответственно). Альбутерол и фенотерол (агонисты β2-адренорецепторов) были менее селективны в отношении β2-подтипа рецепторов по сравнению с β1-подтипом (значения pKi составили 5,83 и 4,71 и 6,33 и 5,67, соответственно). Повышение уровня циклического АМФ вызывало расслабление гладких мышц бронхов и ингибировало высвобождение медиаторов гиперчувствительности немедленного типа из клеток, преимущественно тучных клеток. Исследования *in vitro* показали, что формотерол ингибирует высвобождение медиаторов из тучных клеток (гистамина, лейкотриенов) в легочной ткани человека. Актуальность этих результатов *in vitro* исследований для человека неизвестна [2].

В исследовании *in vitro* показано, что повышенная липофильность β2-агонистов длительного действия, включая формотерол, является результатом связывания с прилегающей к β-рецептору мембраной гладкомышечных клеток [2]

В исследованиях *in vitro* с использованием препаратов мышц животных и человека формотерол показал более выраженный максимальный фармакологический эффект, чем сальметерол. На препаратах сокращенных гладких мышц бронхов показано, что, по сравнению с формотеролом, сальметерол является частичным агонистом β2-рецептора. Формотерол имел более быстрое начало действия и высокую внутреннюю активность [2].

Бронходилатирующая активность сальметерола и формотерола была изучена на изолированных спиралях трахеи морских свинок и охарактеризовано связывание с рецепторами мембран бронхов и желудочков морских свинок. Препараты одинаково эффективно расслабляли мышцы трахеи после максимального гистамин-индуцированного (100 мкМ) сокращения, были в 10 раз активнее, чем L-изопротеренол (агонист β1- и β2-адренорецепторов) и фенотерол и в 100 раз активнее, чем альбутерол [2].

Также проведено сравнение со степенью релаксации, достигнутой с помощью 200 мкМ аминофиллина (бронходилататора). L-изопротеренол и фенотерол вызывали > 90% максимальной релаксации, достигнутой воздействием аминофиллина. Формотерол и альбутерол показали одинаковую эффективность. Эффективность формотерола превосходила сальметерол и сотеренол (86% против 62% и 59%). В минимально сокращенных тканях (гистамин-индуцированное сокращение, 10 мкМ) активность всех агонистов 10-кратно увеличивалась с достижением полного расслабления [2].

**Первичная фармакодинамика *in vivo***

**Будесонид**

В ранних исследованиях на крысах показано, что будесонид при интратрахеальном или ингаляционном введении препятствовал развитию патофизиологических изменений (бронхиальной и интерстициальной инфильтрации эозинофилами и мононуклеарными клетками), связанных с внутритрахеальным введением шариков сефадекса [2].

На модели аллергической реакции замедленного типа нижних дыхательных путей у минипигов, сенсибилизированных к *Ascaris suum* (круглые черви), животным местно или внутривенно вводили будесонид в дозах 10,2 и 5 мкг/кг, соответственно. Ингаляция будесонида за 1 час до провокации меняла реакцию дыхательных путей и высвобождение медиатора после провокации [2].

У собак, предварительно получавших ингаляционно будесонид в дозах 2,7 мг/день в течение 7 дней, наблюдалось значительное снижение количества эозинофилов в бронхиолярном лаваже и уменьшение аллерген-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей [2].

Сообщалось о дозозависимом ингибировании капсаицин-индуцированной экстравазации плазмы в слизистой оболочке носа у крыс при интраназальном введении будесонида в дозах от 0,1 до 50 мкг два раза в день в течение 2 дней. Как и другие глюкокортикоиды, будесонид был неэффективен при лечении стойкой гиперреактивности дыхательных путей, хотя была показана эффективность при гиперреактивности, связанной с воспалительным процессом, а также при стойкой гиперреактивности дыхательных путей при длительном введении глюкокортикоидов до возникновения дисфункции дыхательных путей [2].

Существуют доказательства того, что циркулирующие предшественники клеток воспаления могут поддерживать воспалительный процесс в дыхательных путях при астме. Влияние ингаляции аллергена на продукцию клеток-предшественников костного мозга было исследовано на собаках с аллерген-индуцированной гиперреактивностью дыхательных путей. Ингаляции около 100 мкг/кг/день будесонида в течение 7 дней значительно снижали количество гранулоцитарных и макрофагальных предшественников в костном мозге [2].

В отличие от беклометазона и флутиказона, будесонид конъюгирует с внутриклеточными жирными кислотами в дыхательных путях и тканях легких и образуют липофильные эфиры, которые не связываются с рецепторами глюкокортикоидов. В исследованиях на крысах при введении в дыхательные пути от 10-8 до 10-5 моль [3H]-будесонида от 70% до 80% препарата в дыхательных путях конъюгировало через 20 минут после введения. Конъюгация жирных кислот была обратима, конъюгаты медленно гидролизовались до свободного будесонида. Было высказано предположение, что длительная задержка будесонида в дыхательных путях в результате этой конъюгации и последующего медленного выведения, способствует относительно продолжительной местной противовоспалительной активности [2].

**Формотерол**

В серии экспериментов изучено развитие толерантности к ингибирующему действию β2-агонистов на экстравазацию плазмы в дыхательных путях крыс. Крысам предварительно вводили внутрибрюшинно формотерол в дозах 0,1, 1 или 10 мкг/кг в течение 7 дней. Через 24 часа эффективность формотерола при однократном внутривенном введении в дозе до 10 мкг/кг оценивалась по экстравазации плазмы, индуцированной веществом Р. Не наблюдалось толерантности к антиэкссудативному эффекту формотерола при введении низких или средних доз препарата. Профилактическое введение формотерола в дозе 10 мкг/кг снижало эффективность терапии в дозе 1 мкг/кг, но не 10 мкг/кг. Результаты показали, что толерантность к антиэкссудативному эффекту формотерола может развиваться при повторном введении высоких доз [2].

Влияние формотерола на реакции гиперчувствительности изучено на крысах и морских свинках, влияние на образование антител IgE – на мышах. Ингибирующее действие формотерола на IgE-опосредованную пассивную кожную анафилаксию у крыс через 24 часа после внутривенного и перорального введения было более выражено, чем у сальбутамола, в 6,3 и 33 раза, соответственно. Антагонистом данного эффекта было предварительное введение пропранолола (неселективного β-блокатора). Формотерол в дозе, ингибирующей пассивную кожную анафилаксию, не влиял на кожные реакции, индуцированные гистамином и 5-гидрокситриптамином (5НТ). Формотерол, вводимый внутривенно или перорально, ингибировал IgE-опосредованную 8-дневную пассивную кожную анафилаксию у морских свинок. На изолированном легком морской свинки формотерол и сальбутамол продемонстрировали дозозависимое ингибирование антиген-индуцированного высвобождения гистамина. Однако на изолированной брыжейке крысы препараты лишь частично ингибировали антиген-индуцированную дегрануляцию тучных клеток. Формотерол и сальбутамол не влияли на гаптен-специфичный IgE иммунный ответ у самок мышей [2].

Формотерол ингибирует индуцированную гистамином экстравазацию плазменного альбумина у анестезированных морских свинок и аллерген-индуцированную миграцию эозинофилов у собак с гиперреактивностью дыхательных путей. Актуальность этих результатов для человека неизвестна [2].

**Будесонид + формотерол**

Точные механизмы повышенной эффективности комбинированного применения иГКС и β2-агонистов длительного действия изучаются, вероятно, они включают взаимодействия на уровне рецепторов и вовлечение взаимосвязанных сигнальных путей. Данные доклинических исследований подтвердили наличие аддитивного, компенсаторного, дополняющего и синергического действия обоих компонентов в контроле воспаления и ремоделировании дыхательных путей и легких. Это способствует повышению эффективности терапии астмы и ХОБЛ, наблюдаемое в клинических исследованиях комбинаций [2].

Противовоспалительное, антиремоделирующее и бронхолитическое действие будесонида и формотерола при комбинированном применении основано на ингибировании следующих процессов: высвобождения ГМ-КСФ из эпителиальных клеток бронхов, экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) фибробластами легких человека, оксидативного стресса в эозинофилах человека, вызванного воспалительным отеком ткани легких, пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей, продукции протеогликанов фибробластами легких и реакции бронхоконстрикции на провокацию [2].

Данные эффекты свидетельствуют о том, что комбинация будесонида и формотерола обеспечивает большую активность по сравнению с применением любого из монокомпонентов. Кроме того, формотерол при добавлении к будесониду оказывал аддитивный эффект в отношении ингибирования ИЛ-1β в фибробластах легких человека. В гладких мышцах трахеи мышей содержание мРНК β2-рецепторов не менялось при воздействии цитокинов (ИЛ-1β 10 нг/мл), но концентрация увеличивалась при воздействии 1 мкМ будесонида. Однако цитокины заметно повышали образование мРНК циклооксигеназы (ЦОГ)-2, которая может приводить к гетерологичной десенсибилизации β2-рецепторов. Индуцированное цитокинами увеличение концентрации ЦОГ-2 блокировалось одновременным приемом будесонида. Сделано предположение, что гетерологичную десенсибилизацию β2-рецепторов цитокинами можно предотвратить с помощью будесонида. Будесонид также предотвращал вызванное цитокинами нарушение релаксации трахеи и сигнальный путь β2-рецепторов/циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) для формотерола, но не для сальметерола. Эти результаты позволили предположить, что существуют различия между формотеролом и сальметеролом в связывании/активации β2-рецепторов и/или обратной передаче сигнала цАМФ. Это также предполагает, что максимальный бронхолитический эффект формотерола, но не сальметерола, поддерживаются будесонидом в периоды обострения воспалительного процесса [2].

ИЛ-6 вырабатывается в ответ на воспалительный стресс и регулирует выработку белков острой фазы, таких как С-реактивный белок и фибриноген. В клинических исследованиях уровень сывороточного ИЛ-6 был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании с использованием модели повреждения легких у мышей однократное профилактическое введение будесонида и формотерола одновеременно снижало выработку ИЛ и системной экспрессии ИЛ-6 и предотвращало эндотелиальную и сердечную дисфункцию, связанную с острым повреждением легких липополисахаридами [2].

Проведено исследование влияния комбинированной терапии иГКС и β2-агонистами длительного действия на иммуновоспалительные, структурные и физиологические процессы, связанные с хроническим воздействием аэроаллергена (клеща домашней пыли). Эффект применения будесонида и/или формотерола в сочетании с исключением контакта с аллергеном было исследовано на мышиной модели устойчивого эозинофильного воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Было показано, что комбинированная терапия будесонидом + формотеролом подавляет воспаление дыхательных путей, гиперплазию бокаловидных клеток и субэпителиальную экспрессию анти-α-гладкомышечного актина даже при продолжающемся воздействии аллергена [2].

У крыс, получавших сальметерол (способ введения не указан) в течение недели, наблюдалось снижение плотности β2-рецепторов в легких (до 70%) и снижение чувствительности β-рецепторов. Однако добавление ГКС уменьшало этот эффект, дексаметазон увеличивал синтез β2-рецепторов в легочной ткани человека за счет увеличения транскрипции гена β-рецептора. Аналогичные результаты были получены при обработке гладкомышечных клеток хомяка триамцинолона ацетонидом. В некоторых исследованиях эффективные дозы будесонида и формотерола при комбинированном применении были значительно ниже, чем при применении в монорежиме [2].

При астме и ХОБЛ активация сопряженных с Gq-белком рецепторов вызывает бронхоспазм. При лечении заболеваний средней и тяжелой степени тяжести используется комбинированная терапия иГКС и β2-агонистами длительного действия, которая более эффективна, чем монотерапия. В гладкомышечных клетках дыхательных путей человека комбинированное действие этих препаратов синергически индуцировало экспрессию регулятора передачи сигналов G-белка 2 (RGS2). Функционально, RGS2 снижает внутриклеточный ток свободного кальция, вызываемый гистамином, метахолином, лейкотриенами и другими спазмогенными молекулами. У мышей с дефицитом RGS2 выявлена выраженная бронхоконстрикция в ответ на действие спазмогенов и отсутствие защиты бронхов при воздействии β2-агонистов длительного действия [2].

**3.1.1.2.2. Вторичная фармакодинамика**

**Формотерол**

Рацемический формотерол представляет собой эквимолярную смесь (R,R)- и (S,S)-эпимеров формотерола. Несколько исследований показали, что (S,S)-формотерол оказывает провоспалительное действие. Было высказано предположение, что (S,S)-формотерол способствует усугублению астмы за счет увеличения продукции ИЛ-4 в тучных клетках дыхательных путей при астме. В эксперименте на тучные клетки человека и мыши предварительно воздействовали (R,R)-, или (S,S)-формотеролом, а затем стимулировали перекрестным связыванием с высокоаффинным рецептором IgE или с форболмиристатацетатом (ФMA; активатор киназы белка С)/А23187 (кальциевый ионофор). Т-клетки стимулировали только ФМА. (S,S)- формотерол усиливал продукцию ИЛ-4, гистамина и простагландина D2 (PGD2) в тучных клетках, (R,R)-формотерол не оказывал никакого эффекта. Ни (S,S)-, ни (R,R)-формотерол не оказали влияния на продукцию ИЛ-4 Т-клетками [2].

Мышам, сенсибилизированным к овальбумину (OVA), предварительно вводили (R,R)- или (S,S)-формотерол перед каждой интраназальной провокацией OVA ежедневно в течение 10 дней. (S,S)-формотерол увеличивал секрецию ИЛ-4, тогда как (R,R)- формотерол не оказал никакого эффекта. (S,S)-формотерол усиливал воспалительные изменения в перибронхиальной и периваскулярной областях, не влияя на аллергические реакции немедленного и замедленного типа, или гиперреактивность дыхательных путей. (R,R)-формотерол напротив уменьшал выраженность аллергических реакций и гиперреактивность дыхательных путей, а также клеточную инфильтрацию легочной ткани. Сделан вывод, что (S,S)-формотерол может оказывать неблагоприятное воздействие на контроль астмы путем активации тучных клеток и выработки провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-4 [2].

**3.1.1.3. Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Доклинические и клинические специализированные исследования фармакодинамических лекарственных взаимодействий будесонида и формотерола не проводились. Информация о взаимодействиях известна из опыта клинического применения обоих компонентов (см. разделы 4.1.1.3 и 4.1.2.2).

### 3.1.2. Доклиническая фармакокинетика

Исследования фармакокинетики будесонида и формотерола (всасывания, распределения, метаболизма и выведения) проводились в условиях экспериментов *in vitro,* *ex vivo и in vivo* на мышах, крысах, кроликах и собаках, а также у человека. Будесонид и формотерол вводились в виде [H3]-меченых, или немеченых, препаратов при помощи внутривенного, перорального, ингаляционного, назального и внутритрахеального путей введения. Дозы препаратов и виды животных в ряде исследований фармакокинетики не указаны. Для определения концентрации будесонида и формотерола в образцах плазмы крови использовались методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), или жидкостной колоночной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии с ионизацией электроспреем [2].

**Будесонид**

**Всасывание**

В исследованиях по изучению легочной абсорбции будесонида использовали изолированную и перфузируемую модель легкого крысы с вентиляцией отрицательного давления. Суммарное восстановление будесонида в перфузате, трахее и легочной ткани составило 94% от введенной дозы. Высокая скорость абсорбции будесонида в сочетании с относительно низкой степенью всасывания из воздуха в кровь позволила предположить, что препарат связывается с легочной тканью. Сродство будесонида к легочной ткани было выявлено и оценено на модели изолированного и перфузированного легкого, однако не было подтверждено результатами измерения кажущейся проницаемости в монослое клеток Caco-2 в исследовании транспорта препарата *in vitro* [2].

О сродстве будесонида к легочной ткани также сообщалось по данным экспериментов с интратрахеальным введением в изолированное перфузированное легкое крыс. В других экспериментах с использованием изолированных и перфузированных легких крыс 45% будесонида, введенного через дыхательные пути, абсорбировалось в течение 30 минут. Оставшаяся фракция препарата связывалась с легочной тканью и медленно высвобождалась в кровоток [2].

Исследования на животных подтвердили относительно быструю и полную абсорбцию будесонида после ингаляционного или интраназального введения. У крыс, получивших [3H]-будесонид интратрахеально, пиковые концентрации неизмененного будесонида выявлялись примерно через 3 минуты после введения, затем быстро снижались, но обнаруживались через 4 часа после дозирования. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) неизмененного будесонида в плазме составляла 61% от AUC радиоактивности; через 45 минут после введения препарата обнаружен только один второстепенный метаболит будесонида [2].

В исследовании на крысах при ингаляционном воздействии 5–500 мкг/кг [3H]-будесонида от 37% до 81% радиоактивности депонировалось в верхних дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте через 30 минут после введения. Из легких было восстановлено только от 0,7 до 2,0% радиоактивности [2].

**Распределение**

По результатам исследования у крыс, будесонид относительно длительно депонируется в ткани легких. Возможный механизм задержки клиренса будесонида из легких связан с внутриклеточной этерификацией жирных кислот в сочетании с высокой липофильностью препарата. Обратимая этерификация может являться причиной более длительного противовоспалительного эффекта будесонида и его повышенной селективности в отношении дыхательных путей [2].

Исследование фармакокинетики будесонида и его основного сложноэфирного метаболита будесонида-21-олеата после ингаляционного и внутривенного введения немеченого и [3H]-будесонида у крыс показали, что будесонида олеат образуется в тканях трахеи, легких и скелетных мышцах, но не в плазме; период полувыведения в трахее составлял от 18 до 20 часов. Накопление эфира будесонида в трахее приводит к достижению высоких и устойчивых концентраций активного будесонида. Будесонида олеат очевидно не имел влияния на уровень будесонида в плазме [2].

Ауторадиография тела у мышей показала, что будесонид и его метаболиты распределяются аналогично другим ГКС с высокой степенью распределения в органах эндокринной системы [3].

**Связывание с белками плазмы**

Связывание будесонида с белками плазмы у крыс и собак *in vitro* составляло примерно 90% [2].

**Метаболизм**

Будесонид быстро метаболизируется *in vitro* в препаратах печени мышей, крыс и человека. За исключением метаболического пути, включающего расщепление несимметричного 16α, 17α-ацетального фрагмента, который является уникальным для будесонида, биотрансформация аналогична таковой других синтетических глюкокортикоидов [2].

Образование метаболитов 16α-гидроксипреднизолона и 6β-гидроксибудесонида в печени катализируется ферментами цитохрома P450 (CYP) 3A. Оба метаболита обладают очень низкой фармакологической активностью (менее 1% от активности будесонида) [2].

**Экскреция**

У крыс и собак выведение [3H]-будесонида происходило в основном через фекалии, независимо от пути введения. У кроликов радиоактивность, связанная с препаратом, примерно в одинаковом соотношении выводилась с фекалиями и мочой. При анализе образцов мочи и желчи были выявлены только следовые количества неизмененного будесонида, что свидетельствует о его значительной биотрансформации. У человека будесонид выводится в виде неактивных метаболитов с мочой и калом [2].

**Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Специальных доклинических исследований фармакокинетических лекарственных взаимодействий не проводилось.

Метаболизм будесонида опосредован, в первую очередь, CYP3A4. Сильные ингибиторы CYP3A4 такие как ритонавир и азольные противогрибковые средства (например, кетоконазол и итраконазол), увеличивают системное воздействие будесонида [1].

Прием 200 мг кетоконазола один раз в день повышает концентрацию в плазме перорально введенного будесонида (разовая доза 3 мг) при их совместном назначении, в среднем, в 6 раз. При назначении кетоконазола через 12 часов после приема будесонида, концентрация в плазме будесонида повышалась, в среднем, в 3 раза. Информация о подобном взаимодействии с ингаляционным будесонидом отсутствует, однако, следует ожидать заметного повышения концентрации препарата в плазме крови [1].

Другие мощные ингибиторы CYP3A4, вероятно, также могут значительно повышать концентрацию будесонида в плазме. Не рекомендовано назначение будесонида в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов пациентам, получающим мощные ингибиторы CYP3А4 [1].

**Формотерол**

**Всасывание**

Формотерол легко абсорбируется при пероральном и ингаляционном введении. Биодоступность формотерола после перорального и интратрахеального введения была высокой, хотя подтверждено наличие интенсивного метаболизма. Пиковые концентрации формотерола достигались через 0,5–1 час после перорального и интратрахеального введения [2].

**Распределение**

По результатам исследования у крыс, сообщалось об относительно длительном депонировании формотерола в тканях легких. Увеличенная продолжительность клинического эффекта формотерола по сравнению с тербуталином может быть связана с его более высокой липофильностью. Распределение формотерола после ингаляционного введения (виды животных не указаны) происходит в следующем порядке: трахея-легкие-почки-печень-плазма-сердце-мозг. Период полувыведения находится в пределах от 2 до 4 часов. Формотерол легко проникает через плаценту беременных крыс.

**Связывание с белками плазмы**

Связывание формотерола с белками плазмы человека *in vitro* при оценке в диапазоне концентраций от 0,1 до 100 нг/мл составило от 61% до 64%. Связывание формотерола с сывороточным альбумином человека *in vitro* (в диапазоне концентраций от 5 до 500 нг/мл) составляло от 31% до 38%. Концентрации формотерола, используемые для оценки связывания с белками плазмы были выше, чем концентрации после ингаляции однократной дозы 120 мг.

**Метаболизм**

Основными путями метаболизма формотерола являются конъюгация с глюкуронидом и о-деметилирование. После перорального введения наблюдались эффекты первого прохождения через печень. После интратрахеального введения наблюдались эффекты первого прохождения через легкие.

Формотерол выводится в основном с мочой и в меньших количествах - с желчью. Имеются данные об энтерогепатической рециркуляции у крыс и собак. У крыс небольшие количества формотерола экскретируются в грудное молоко.

**Будесонид + формотерол**

Исследование легочного распределения будесонида, формотерола или тербуталина было проведено на изолированном и перфузированном легком крысы, которое подвергалось воздействию респирабельных частиц будесонида, формотерола или тербуталина в виде аэрозоля примерно в течение 1 минуты. Каждый вдох аэрозоля доставлял 1 или 3 мг будесонида, формотерола или тербуталина в виде порошка. Ингаляционные препараты быстро появлялись в перфузате. Концентрация будесонида достигала пика через значительно более короткое время (Tmax), чем концентрация формотерола при воздействии низких и высоких доз.

### 3.1.3. Токсикологические исследования

Исследования токсичности проведены разработчиком оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека, Швеция) на мышах, крысах, кроликах и собаках. Токсикологическая программа включала исследования с однократным и многократным введением будесонида и формотерола с помощью внутривенного, подкожного, перорального, внутрибрюшинного и ингаляционного путей введения.

**3.1.3.1. Токсичность при однократном введении**

Данные по острой токсичности монокомпонентов, будесонида и формотерола, получены при пероральном, подкожном, внутривенном и внутрибрюшинном введении мышам и крысам, а также при подкожном введении собакам.

**Будесонид**

В исследованиях острой токсичности будесонида на грызунах (мыши, крысы) у выживших животных наблюдалось значительное снижение прибавки массы тела. По опубликованным данным, минимальная токсическая доза будесонида при ингаляционном введении у крыс составила 1,2 мг/м3 через 4 часа [2].

Минимальная токсическая доза будесонида при интратрахеальном введении у кроликов составила 0,5 мг/кг [2].

Сводные литературные данные по летальным дозам (ЛД50) будесонида и краткая информация об исследованиях токсичности с однократным введением приведены в Таблице 3-1 ниже [2].

**Формотерол**

Острую токсичность формотерола после ингаляционного введения изучали на мышах и крысах.

Значения полулетальной дозы (ЛД50) при ингаляционном введении у мышей и крыс оценивались в > 280 мг/кг и 40-200 мг/кг, соответственно. Симптомами острой токсичности были снижение двигательной активности, брюшное дыхание, тремор, повышенное слюноотделение и хромодакриорея. Поражения миокарда были обнаружены у некоторых животных с признаками тяжелой токсичности, что было ожидаемо при применении высоких доз агонистов β-адренорецепторов [4].

**Таблица 3-1.** Исследования острой токсичности будесонида и формотерола.

| **Препарат/ Вид животных** | **ЛД50** | **Путь введения** | **Признаки токсичности** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Будесонид** | | | |
| Мыши | 124 мг/кг | в/в | Нарушение сна, сонливость, судороги |
| 4750 мг/кг | п/о | Нарушение сна, сонливость |
| 1700 мг/кг | п/о | Сонливость, потеря массы тела |
| 179 мг/кг | и/п | Нарушение сна, сонливость |
| 113,8 мг/кг | и/п | Сонливость, потеря массы тела |
| 53,6 мг/кг | п/к | Нарушение сна, сонливость |
| Крысы | 96,9 мг/кг | в/в | Нарушение сна, судороги |
| 2435,9 мг/кг | п/о | Сонливость, потеря массы тела |
| >3200 мг/кг | п/о | Потеря массы тела |
| 138 мг/кг | и/п | Нарушение сна, изменения в селезенке |
| 58,4 мг/кг | п/к | Нарушение сна, изменения в селезенке |
| Собаки | 173 мг/кг | п/к | Изъязвления или кровотечения из слизистой желудка, диарея, изменения в селезенке |
| **Формотерол** | | | |
| Мыши | 71 мг/кг | в/в | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| 6700 мг/кг | п/о | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| 210 мг/кг | и/п | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| 640 мг/кг | п/к | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| Крысы | 3130 мг/кг | п/о | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| 98 мг/кг | п/о | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| 170 мг/кг | и/п | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| 1 г/кг | п/к | Аритмия, острый отек легких, одышка |
| **Примечание:**  и/в – внутривенно; п/о – перорально; п/к – подкожно; и/п – интраперитонеально. | | | |

**Будесонид + формотерол**

Токсикологические исследования с однократным ингаляционным введением комбинации будесонида и формотерола проводились на крысах и собаках.

В исследовании на крысах животным однократно ингаляционно вводили воздух или сухой порошок, содержащий 97 мг/кг будесонида и 3 мг/кг формотерола, в течение 1 часа и наблюдали 14 дней. Депонированные дозы будесонида и формотерола составили 7,9 и 0,24 мг/кг, соответственно. Летальных исходов не наблюдалось. Прибавка массы тела у крыс-самцов снизилась до 40% по сравнению с животными контрольной группы. У самок крыс прибавка массы тела снизилась на 8,3% по сравнению с исходной. У крыс обоих полов наблюдалось снижение абсолютной и относительной массы селезенки, тимуса и надпочечников. Эти изменения были связаны с фармакологическим действием будесонида [2].

В исследовании на собаках животные (самцы, самки) однократно ингаляционно получали сухой порошок, содержащий 737 мкг/кг будесонида и 22 мкг/кг формотерола. Депонированные дозы будесонида и формотерола составляли 117 и 3,3 мкг/кг, соответственно. Летальные исходы отсутствовали. Наблюдаемые клинические признаки токсичности включали покраснение слизистых оболочек, тремор тела, рвоту, жидкий стул, повышенное слюноотделение, катаральные явления в носу, диафрагмальное дыхание и покраснение кожи. Синусовая тахикардия наблюдалась у всех собак сразу после введения препарата и в течение 4 часов после введения. Желудочковая тахикардия наблюдалась у собак обоих полов: через 24 и 48 ч после введения препарата у самцов и через 24 часа после введения у самок [2].

**3.1.3.2. Токсичность при многократном введении**

Токсичность монокомпонентов при многократном введении была исследована в течение периодов от 5 дней до 12 месяцев на грызунах (мышах крысах, кроликах) и собаках с пероральным, подкожным и ингаляционным введением. Фиксированная комбинация будесонида и формотерола изучалась при ингаляционном введении у крыс и собак в течение 3 месяцев.

**Будесонид**

Обзор исследований токсичности при многократном введении будесонида представлен в Таблице 3-2 [3].

В ходе 6-месячного исследования на крысах животным многократно подкожно вводили будесонид в дозах от 0,01 до 80 мкг/кг. Снижение прибавки массы тела и потребления пищи наблюдалось в группах, получавших дозы 20 и 80 мкг/кг/сут. Гематологические признаки токсичности включали увеличение количества эритроцитов, уменьшение циркулирующих лимфоцитов и уменьшение количества лимфоцитов в лимфатических узлах. Также наблюдалась гиперплазия молочной железы. При микроскопическом исследовании органов и тканей животных, получавших дозу 80 мкг/кг/сут, выявлены вакуолизация гепатоцитов и атрофия тимуса. Несмотря на дозозависимое снижение массы надпочечников при введении доз от 5 до 80 мкг/кг/сут, это не сопровождалось гистопатологическими изменениями. Безопасный уровень дозы составил 5 мкг/кг/сут, максимальная недействующая доза (NOEL) определена как 0,1 мкг/кг/сут [2].

**Формотерол**

Субхроническая и хроническая токсичность формотерола изучена на мышах, крысах и собаках. Обзор исследований токсичности при многократном введении формотрола представлен в Таблице 3-3 [4].

Исследования на крысах проводились с ингаляционным введениям формотерола в течение 3, 6 и 24 месяцев. Максимальная продолжительность ингаляционного введения в исследовании на собаках составляла 1 месяц. Исследование на собаках с пероральным введением продолжалось в течение 1 года [2].

По утверждению заявителя, 6-месячное исследование с ингаляционным введением на крысах было достаточным для охвата программы токсикологических исследований формотерола, поскольку депонированные дозы у крыс значительно превышали дозы, достижимые у собак, и ни один из видов не был чувствительным к местному воздействию формотерола. Таким образом, проведенные исследования были признаны достаточными для оценки токсичности формотерола с точки зрения его местных (респираторных) и системных эффектов.

По опубликованным данным, минимальная токсическая доза формотерола при ингаляционном введении в течение 10 месяцев у обезьян составляла 0,14 мкг/кг [2].

**Таблица 3-2.** Исследования хронической токсичности будесонида.

| **Вид животных** | **Кол-во, пол в группе** | **Кол-во групп** | **Доза** | **Путь введения, длительность** | **Признаки токсичности** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы  Спрэг-Доули | 6 самок, 6 самцов | 4 | 0,05  0,5  5,0  50,0 мг/кг | П/о, 1 мес. | Атрофия надпочечников и лимфоидной системы, изъязвление слизистой желудка |
| Крысы Вистар | 10 самок, 10 самцов | 3 | 0,02  0,10  0,2-0,5 мг/кг | Ингал., 3 мес. | Выпадение шерсти, дозозависимое уменьшение количества лимфоцитов, лейкоцитов, повышение числа нейтрофилов. В группе максимальной дозы уменьшение массы надпочечников, тимуса, селезенки и печени. Поражение легких не выявлено. |
| Крысы Вистар | 40 самок, 40 самцов | 3 | 0,005  0,01  0,05 мг/кг | Ингал., 12 мес. | Выпадение шерсти, дозозависимое уменьшение количества лимфоцитов, лейкоцитов, повышение числа нейтрофилов. В группе максимальной дозы уменьшение массы надпочечников, тимуса, селезенки и печени. Поражение легких не выявлено. |
| Кролики белые-новозеландские | 3 самки, 3 самца | 2 | 0,025  0,1 мг/особь | П/к, 1 мес. | Небольшое повышение массы печени и снижение массы надпочечников, регрессия тимуса (высокая доза). |
| Собаки Бигль | 1 самка,  1 самец | 3 | 0,01  0,1  1,0 мг/кг | П/о, 1 мес. | Атрофия надпочечников, лимфоидной системы, жировые отложения в миокарде, гликогена в мышцах (высокая доза). |
| Собаки Бигль | 2 самки,  2 самца | 3 | 0,02  0,06  0,2 мг/кг | Ингал., 6 нед. | Атрофия тимуса, надпочечников (высокая доза). Поражение дыхательной системы не выявлено. |
| Собаки Бигль | 5 самок,  5 самцов | 3 | 0,2  0,6  2,0 мг/особь | Ингал., 6 мес. | Снижение уровня кортизола в плазме, атрофия коры надпочечников, регрессия тимуса, ожирение внутренних органов (высокая доза). |
| Собаки Бигль | 5 самок, 5 самцов | 3 | 0,2  0,6  2,0 мг/особь | Ингал., 12 мес. | Ожирение, алопеция, отсутствие эстрального цикла у самок (высокая доза). Системные эффекты стероидов: атрофия надпочечников и лимфоиной ткани. |

**Таблица 3-3.** Исследования субхронической и хронической токсичности формотерола.

| **Вид животных** | **Доза (мг/кг)** | **Отношение Cmax жив/чел** | **Отношение AUC жив/чел** | **Путь введения,**  **длительность** | **Признаки токсичности** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Мыши | 0,1  1,0  10,0 | < 2,2  37  > 343 | n.c.  25  214 | П/о, 3 мес. | Небольшое повышение уровня мочевины крови (дозозависимое), небольшое уменьшение массы надпочечников (средняя и высокая дозы), одышка, снижение двигательной активности, повышенное слюноотделение и признаки цианоза (медленно возникающий на высоких дозах, больше у самцов), увеличение массы тела (самки, высокая доза), небольшое снижение уровня фосфатов в крови (высокая доза), небольшое повышение активности АЛТ (высокая доза), небольшое увеличение массы селезенки и печени (самки, высокая доза). |
| Крысы | 0,12 0,80  3,7 | - | - | Ингал., 5 дней | Увеличение прибавки массы тела, увеличение массы сердца (самки), единичные микрофокальные скопления лейкоцитов в сердце (2/6 самца, высокая доза). |
| 0,082 0,26 0,87 | 60  163  341 | 63  108  215 | Ингал., 3 мес. | Тахикардия, небольшое увеличение количества эритроцитов, объема тромбоцитов и Hb (самки), снижение количества тромбоцитов (дозозависимое у самцов), снижение глюкозы крови (дозозависимое), увеличение массы сердца (больше у самок), увеличение объема тромбоцитов (самцы, средняя и высокая дозы), небольшое повышение уровня мочевины (средняя и высокая доза), повышение активности АЛТ (самцы, средняя и высокая дозы), увеличение прибавки массы тела (самки, высокая дозы). |
| 0,026  0,13 0,85 | 16  63  278 | 18  68  264 | Ингал., 6 мес. | Тахикардия, небольшое увеличение уровня Ht, Hb и/или эритроцитов (самки), небольшое снижение количества тромбоцитов, повышение уровня мочевины (дозозависимое у самцов), снижение глюкозы крови (возможно, дозозависимое у самок), небольшое повышение активности АЛТ, небольшое повышение уровня калия в крови (больше у самок), увеличение объема мочи, незначительное снижение осмоляльности мочи (самки, низкая и средняя дозы), незначительное повышение pH мочи, увеличение массы сердца, минимальные гистопатологические реактивные изменения в легких и полости носа, повышенное потребление корма (средняя и высокая доза), незначительное снижение массы тимуса (средняя и высокая доза), минимальные гистопатологические очаги фиброза миокарда (средняя и высокая доза), увеличение прибавки массы тела (самки, высокие дозы). |
| Молодые крысы | 0,2  0,8  3 | ≥ 3,3  8,1  29 | n.c.  17  60 | П/о, 3 мес. (основное исследование) | Небольшое увеличение количества лейкоцитов, незначительное повышение уровня мочевины в крови (дозозависимое у самок), снижение уровня глюкозы в крови (дозозависимое у самок), повышение уровня калия в крови, атрофия яичек (независимо от дозы, также в контрольной группе), увеличение массы сердца (самцы, средняя и высокая доза), минимальные гистопатологические изменения миокарда (самцы – средние дозы, самцы и самки – высокие дозы), небольшое повышение активности АЛТ (самцы, высокие дозы), уменьшение массы яичек (высокая доза). |
| продолженное исследование (самцы) | 0,03  0,2  0,8  3 | -  -  9,8  37 | -  -  15  56 | П/о, 3 мес. | Снижение потребления воды, учащение случаев гиперемии мошонки и яичек (также в группе сальбутамола), повышение температуры тела, увеличение массы легких и селезенки (средняя и высокая доза), повышенное потребление корма (высокая доза), увеличение массы сердца (высокая доза). Результаты исследования яичек, полученные в оригинальном исследовании, не воспроизведены. |
|  | 0,028  0,16  0,78 | 18  97  380 | 15  82  291 | Ингал., 3 мес. | Тахикардия, увеличение количества лейкоцитов, незначительное снижение уровня глюкозы в крови (самки), увеличение прибавки массы тела и увеличение потребления корма (самцы, средняя и высокая доза), незначительное увеличение количества эритроцитов (самки, средняя и высокая доза), увеличение массы сердца (средняя и высокая доза), небольшое увеличение уровня Hb (самки, высокая доза). |
| Собаки | 0,0005  0,0029  0,015 | 1,7  6,3  48 | n.c.  5,3  44 | Ингал., 5 дней | Гиперемия слизистых оболочек и кожи живота, тахикардия, незначительное независимое от дозы снижение Hb, Ht и количества эритроцитов, хроническая бронхопневмония (самцы; не связанная лечением, но возможно обострение на его фоне), гипервентиляция и кашель (самцы, высокие дозы), небольшие и средних размеров очаги миокардионекроза/фиброза миокарда (высокая доза) |
| 0,0005  0,0029  0,015 | 1,8  6,2  51 | n.c.  6,4  44 | Ингал., 1 мес. | Незначительное увеличение массы тела (дозозависимое), тахикардия, связанная с введением препарата, легкие (низкая и средняя доза) и умеренные (высокая доза) гистопатологические очаги фиброза миокарда, гиперемия слизистых оболочек и кожи живота (дозозависимые), незначительное снижение Hb, Ht и количества эритроцитов (средняя и высокая доза), желудочковые аритмии у некоторых особей (самцы: 1/6 – средняя доза, 3/6 – высокая доза). |
| 0,002  0,015  0,1 | 3.9  25  98 | n.c.  29  217 | П/о, 1 мес. | Тахикардия, гиперемия слизистых оболочек и кожи живота, незначительное независимое от дозы повышение уровня мочевины и креатинина, двусторонний периорбитальный отек (средняя и высокая доза), желудочковая аритмия (1/6 особь – средняя доза, 3/6 особи – высокая доза), незначительное снижение pH мочи, периодическое затрудненное дыхание (высокая доза), незначительное снижение массы сердца, селезенки, почек, яичек, предстательной железы и придатков яичка (самцы, высокая доза), связанные с лечением умеренные очаги фиброза миокарда (4/6 особи, высокая доза) |
| 0,0007  0,0086  0,092 | 1,4  17  131 | n.c.  24  265 | П/о, 12 мес. | Гиперемия слизистых оболочек и кожи живота (дозозависимая), преходящее изменение цвета кератина когтей (дозозависимое), тахикардия, незначительное независимое от дозы повышение уровня мочевины и креатинина в крови, фиброз сосочков миокарда (дозозависимый; 2/10 особи – низкая доза, 3/10 – средняя доза, 5/10 – высокая доза), желудочковая эктопическая экстрасистолия (1/5 самка – средняя доза, 3/5 самок – высокая доза, 4/5 самца - высокая доза), незначительное снижение Hb и Ht (средняя и высокая доза), незначительное повышение уровня калия в крови (высокая доза), небольшое повышение уровня глюкозы в крови (самцы, высокая доза), небольшое повышение активности АЛТ (самки, высокая доза). |
| **Примечание:**  Ингал. – ингаляционный путь введения; в/в – внутривенный путь введения; п/о – пероральный путь введения; п/к – подкожный путь введения; Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; n.c. – not calculated (не рассчитано). | | | | | |

**Будесонид + формотерол**

В исследованиях токсичности на крысах и собаках после многократного ингаляционного введения комбинации будесонида и формотерола в течение 3 месяцев наблюдаемые признаки токсичности были преимущественно обусловлены будесонидом. Тахикардия, наблюдавшаяся у собак, была связана с формотеролом. В целом, результаты показали, что комбинированное применение препаратов не потенцировало токсическое действие каждого из монокомпонентов [2].

У крыс после ежедневного интраназального ингаляционного введения будесонида, формотерола или комбинации будесонида и формотерола в суммарных дозах до 73; 2,3 мкг/кг-1.сут-1 и 51 + 2,7 мкг/кг-1.сут-1, соответственно, в течение 3 месяцев наблюдалось влияние на прибавку массы тела, ряд клинических параметров, вес внутренних органов и результаты гистопатологии. Наблюдаемые изменения соответствовали характерным для β-агонистов или глюкокортикоидов эффектам и были легкой степени тяжести. Не выявлено явных различий при сравнении эффектов высоких доз будесонида и формотерола с эффектами комбинированного применения будесонида и формотерола в высоких дозах [5].

В исследовании на собаках комбинация будесонида и формотерола вводилась ежедневно ингаляционно в виде порошка в дозах до 50 мкг/кг-1.сут будесонида + 2,7 мкг/кг/сут формотерола в течение 13 недель. Не выявлено признаков значимой системной токсичности. Наблюдаемые изменения считались проявлениями фармакологического эффекта ингаляционного глюкокортикостероида и β-агониста. Не выявлено непредвиденных признаков системной и/или местной токсичности, или раздражения дыхательных путей. Токсикокинетические данные показали, что животные подвергались системному воздействию будесонида и/или формотерола в зависимой от дозы манере. Симптомы при воздействии высоких доз будесонида и формотерола при введении в монорежиме существенно не отличались от таковых при комбинированном воздействии препаратов [5].

**Таблица 3-4.** Исследования хронической токсичности комбинации будесонида и формотерола [5].

| **Вид животных** | **Препарат** | **Доза (мкг/кг)** | **Путь введения, длительность** | **Признаки токсичности** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | Будесонид | 72 | Ингал., 13 нед. | Отсутствие летальности или неблагоприятных клинических признаков, снижение прибавки массы тела, повышение Hb (самки) и эритроцитов (самцы), снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, повышение уровня мочевины и щелочной фосфатазы (самцы), снижение веса тимуса, увеличение веса почек и сердца, атрофия тимуса, снижение частоты экстрамедуллярного кроветворения в селезенке (самцы). |
| Формотерол | 2,25 | Отсутствие летальности или неблагоприятных клинических признаков, незначительное увеличение прибавки массы тела, снижение количества лейкоцитов (самки), повышение уровня глюкозы в крови (самки), щелочной фосфатазы и фосфатов (самцы), увеличение массы легких (самцы) и почек (самки). |
| Будесонид+ формотерол | 2.35+0,14  11,5+0,63  54+2,8 | Отсутствие летальности или неблагоприятных клинических признаков, дозозависимое снижение прибавки массы тела (значимое в группе высокой дозы), незначительное снижение потребления корма (высокая доза), повышение Hb (высокая доза), дозозависимое снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов (больше у самок, высокая доза), повышение уровня мочевины, калия, щелочной фосфатазы и фосфатов (самцы), повышение pH мочи (самки, высокая доза), увеличение массы почек (самки), легких (самцы) и сердца (самки), дозозависимое снижение массы тимуса, атрофия тимуса (высокая доза), снижение частоты экстрамедуллярного гемопоэза в селезенке (самцы). |
| Собаки | Будесонид | 48,5 | Ингал., 13 нед. | Отсутствие летальности или неблагоприятных клинических признаков, снижение прибавки массы тела, незначительное снижение количества лимфоцитов, небольшое увеличение общего белка, холестерина, ЩФ, незначительное снижение уровня глюкозы, подавление выделения кортизола, опосредованного АКТГ, снижение массы надпочечников и тимуса, небольшое уменьшение массы легких (самцы), увеличение массы селезенки (самцы и самки) и печени (самки), незначительное снижение массы легких (самцы), выраженная или тяжелая атрофия тимуса, выраженная или тяжелая атрофия пучковой зоны коры надпочечников, минимальное или незначительное лимфоидное истощение селезенки (самки). |
| Формотерол | 2,65 | Отсутствие летальности или неблагоприятных клинических признаков, легкая или умеренная транзиторная тахикардия через час после введения препарата, незначительное повышение количества нейтрофилов, незначительное снижение уровня глюкозы в крови (самки), незначительное повышение уровня холестерина в плазме (самки), незначительное снижение массы надпочечников, тимуса и легких (самцы), увеличение массы селезенки (самцы и самки) и печени (самки). |
| Будесонид+ формотерол | 2,05+0,105  9,8+0,5  49,5+2,7 | Отсутствие летальности или неблагоприятных клинических признаков, снижение прибавки массы тела (самцы – средняя доза, самцы и самки – высокая доза), легкая или умеренная транзиторная тахикардия через час после введения препарата (высокая доза), незначительное снижение количества лимфоцитов, незначительное повышение уровня общего белка плазмы, холестерина, ЩФ, незначительное снижение уровня глюкозы в плазме, дозозависимое подавление выделения кортизола, опосредованного АКТГ (средняя и высокая доза), дозозависимое снижение массы надпочечников и тимуса, увеличение массы селезенки (низкая и средняя доза) и печени (самки), незначительное снижение массы легких (самцы), атрофия тимуса (выраженная или тяжелая на высоких дозах, минимальная или легкая на низких и средних дозах, кроме одной особи с атрофией), дозозависимая атрофия пучковой зоны коры надпочечников (выраженная или тяжелая на высоких дозах, незначительная на средней дозе, минимальная на низкой дозе), минимальное или незначительное лимфоидное истощение селезенки (самцы, средняя и высокая доза). |
| **Примечание:**  АКТГ – адренокортикотропный гормон; ингал. – ингаляционный путь введения; ЩФ – щелочная фосфатаза; Hb – гемоглобин. | | | | |

**3.1.3.3. Иммуногенность**

Исследования антигенности и иммунотоксичности будесонида, формотерола и их метаболитов не опубликованы. Многолетний опыт клинического применения препаратов не выявил предпосылок, указывающих на необходимость проведения этих исследований [2].

**3.1.3.4. Канцерогенность**

Исследования канцерогенности монокомпонентных препаратов, будесонида и формотерола, проводили при пероральном введении на мышах и крысах, а также при ингаляционном введении на крысах (для формотерола) [2].

**Будесонид**

В исследовании на мышах CD®-1 будесонид вводили с питьевой водой в дозах 10, 50 и 200 мкг/кг/день в течение 91 недели. В ходе исследования наблюдалось статистически значимое дозозависимое снижение выживаемости у самцов. Остальные критерии оценки были сопоставимы в трех группах. При микроскопическом исследовании обнаружены многочисленные спонтанные поражения внутренних органов, не связанные с лечением. Канцерогенный эффект не выявлен [3].

С целью изучения канцерогенного потенциала будесонида три двухлетних исследования на крысах. В первом исследовании будесонид вводили крысам Спрэг-Доули в течение 104 недель в дозах 10, 25 и 50 мкг/кг/день. Небольшое, но статистически значимое увеличение числа глиом отмечено у самцов в группе, получавшей высокую дозу. Эти результаты были сочтены сомнительными, поскольку у крыс Спрэг-Доули выражена вариабельность относительно спонтанной заболеваемости глиомой [3].

Для уточнения полученных результатов проведены еще два 104-недельных исследования канцерогенности будесонида: первое с введением дозы 50 мкг/кг/сут крысам Спрэг-Доули, второе – с использованием самцов крыс Фишера (имеющих более низкую вариабельность и частоту возникновения глиом). В качестве референтных препаратов в обоих исследованиях использовали преднизолон (40 мкг/мл) и триамцинолона ацетонид (1,5 мкг/мл). Снижение выживаемости и прироста массы тела наблюдалось у всех групп животных [3]. Результаты данных исследований канцерогенности на крысах-самцах не продемонстрировали повышенной заболеваемости глиомой у животных, получавших будесонид, по сравнению с контрольной группой и группами, получавшими другие ГКС [2; 3].

В оригинальном исследовании также наблюдалась повышенная частота развития опухолей печени (комбинированных гепатоцеллюлярных аденом и карцином) в группах средней и высокой доз по сравнению с контролем [2]. Данная находка была подтверждена во всех трех группах ГКС в повторном исследовании на самцах крыс Спрэг-Доули, что указывает на классовый эффект ГКС [3].

**Формотерол**

Канцерогенный потенциал формотерола изучали в двухлетних исследованиях на мышах при пероральном введении в дозах до 2,5 мг/кг/сут, а также на крысах при ингаляционном введении в дозах до 130 мкг/кг/сут. Выявлена повышенная частота лейомиомы матки у мышей и один случай мезовариальной лейомиомы у крыс. Данные результаты являлись ожидаемыми для грызунов, подвергающихся воздействию β-адреномиметиков [2; 4].

**Таблица 3-5**. Сводная информация по исследованиям канцерогенности формотерола, включая коэффициенты воздействия животное/человек\* средней Cmax и AUC для неизмененного формотерола [4].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид животных** | **Путь введения, длительность** | **Доза мг/кг** | **Cmax жив/чел** | **AUC жив/чел** | **Результаты и находки** |
| Мыши | П/о, 24 мес. | 0,1 | 5,6 | n.c. | дозозависимое увеличение частоты лейомиомы матки |
| 0,5 | 8,9 | 6,4 | дозозависимое увеличение частоты лейомиомы матки |
| 2,5 | 59 | 56 | дозозависимое увеличение частоты лейомиомы матки |
| Крысы | Ингал., 24 мес. | 0,005 | 4,8 | n.c. |  |
| 0,022 | 17 | 15 |  |
| 0,13 | 67 | 66 | единичная мезовариальная лейомиома матки (дозозависимая) |
| **Примечание:**  \* Из расчета дозы для человека 24 мкг.  n.c. – not calculated (не рассчитано); п/о – пероральный путь введения; ингал. – ингаляционный путь введения. | | | | | |

**3.1.3.5. Генотоксичность**

**Будесонид**

В серии исследований генотоксичности, включая тест Эймса, тест на рецессивные летальные мутации у дрозофилы *Melanogaster sp.*, тест на лимфому мыши, анализ хромосомных аберраций на лимфоцитах человека, тест на репарацию ДНК гепатоцитов крыс и микроядерный тест на клетках мышей, было показано, что будесонид не обладает генотоксичностью [2; 4].

**Формотерол**

В стандартной батарее тестов на генотоксичность, включая тест Эймса, анализ хромосомных аберраций на лимфоцитах человека, тест на лимфому мыши и микроядерный тест, формотерол не обладал генотоксическим действием [2; 4].

В тесте Эймса две серии формотерола тестировались в двух независимых экспериментах. В одном из экспериментов наблюдалось слабое, но значимое увеличение количества ревертантных колоний в обеих сериях. Поскольку мутагенный эффект не был воспроизводимым и/или дозозависимыми, сделан вывод об отсутствии мутагенности препарата в данном тесте [4].

Формотерол не был мутагенен в локусе тимидинкиназы клеток L5178Y лимфомы мыши и не вызывал хромосомных аберраций в лимфоцитах человека *in vitro* или микроядрах крыс, получавших формотерол ингаляционным путем [4].

Учитывая, что тесты на лимфому мыши и хромосомные аберрации более чувствительны, чем тест Эймса, а также низкую и непостоянную активность в двух разных тестах Эймса, был сделан вывод, что формотерол не является мутагеном *in vitro*. Отрицательные результаты микроядерного теста показали, что формотерол не является мутагеном *in vivo* [4].

**3.1.3.6. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность**

Исследования репродуктивной, эмбриофетальной и онтогенетической токсичности будесонида и формотерола (монопрепаратов) проводились на крысах и кроликах.

**3.1.3.6.1. Влияние на фертильность и репродуктивную функцию**

**Будесонид**

Будесонид не оказывал влияния на фертильность у крыс при подкожном введении суточных доз 0,01, 0,05, 0,19 мкмоль/кг в течение 9 недель до и во время спаривания. Самки получали те же дозы в течение 2 недель до спаривания, на протяжении всей беременности и до 21 дня после родов. У потомства высокой дозовой группы была снижена пери- и постнатальная жизнеспособность. У всех детенышей был снижен прирост массы тела [3].

**Формотерол**

Полная программа исследований репродуктивной токсичности формотерола проведена на крысах и кроликах с пероральным или ингаляционным введением.

В исследовании на крысах, получавших формотерол перорально через зонд в дозе 15 мг/кг, наблюдалось снижение фертильности (78% от контроля). У крыс, получавших дозы 3 мг/кг и 0,2 мг/кг, влияния на фертильность не выявлено. Снижение фертильности было связано с небольшим уменьшением массы яичек, хотя оно не являлось статистически значимым. При гистологическом исследовании яичек не выявлено повышения частоты или тяжести атрофии яичек на любом уровне доз по сравнению с контрольной группой. Общая частота атрофии яичек в исследовании была сопоставима с историческим контролем лаборатории. Влияние формотерола на фертильность самцов, но не самок, было подтверждено тем, что в группе самок, получивших высокую дозу 15 мг/кг и спаренных с наивными самцами, было 100% наступление беременности. Также отмечено, что у наивных самок, спаренных с самцами, получавшими 15 мг/кг формотерола, наблюдалось снижение фертильности (81% от контроля). При введении высокой дозы 15 мг/кг, системная экспозиция (Cmax и AUC) у крыс примерно в 1300 раз превышала рекомендуемое воздействие на человека [3].

Таким образом, серьезных побочных эффектов формотерола в отношении репродуктивной функции крыс отмечено не было. Наиболее важным открытием является снижение фертильности у самцов крыс при введении высоких доз (примерно в 1300 раз выше рекомендуемой максимальной дозы, что не является значимым для человека) [3].

**3.1.3.6.2. Эмбриофетальная токсичность и тератогенность**

**Будесонид**

У крыс и кроликов подкожное введение будесонида оказывало тератогенное и эмбриоцидное действие. Эпидемиологические данные показали, что будесонид не представляет опасности для человека во время беременности.

Беременным крысам будесонид вводился подкожно в суточных дозах 20, 100 и 500 мкг/кг на 6-15 дни беременности. В группе крыс, получавших высокую дозу, у всех особей наблюдалось ухудшение общего состояния, включая взъерошенность шерсти, сонливость, снижение потребления корма и снижение прироста массы тела. По сравнению с контрольной группой были учащены случаи прерывания беременности, снижение массы помета и аномалии развития. Доза > 100 мкг/кг определена как тератогенная для крыс [3].

Тератогенное и эмбриоцидное действие отсутствовало у крыс, получавших будесонид ингаляционно в дозах 0,01, 0,05 и 0,1-0,25 мг/кг/сут на 6-15 дни беременности. В группе максимальной дозы наблюдалось несущественное, но статистически значимое снижение прибавки массы тела плодов, но признаки нарушения внутриутробного развития не наблюдались ни на одном уровне дозы [3].

Беременным самкам кроликов будесонид вводился подкожно в суточных дозах 5, 25 и 125 мкг/кг в течение 6-18 дней беременности. В группах низкой и средней доз на 4 неделе гестации были снижены потребление корма и прибавка массы тела. На некоторых дозах также были признаки диареи и вагинального кровотечения. У животных, получавших высокую дозу препарата, беременности прерывались в конце гестационного периода. У плодов крольчих, получавших средние дозы, отмечено заметное увеличение частоты аномалий развития плодов, в основном, дефекты скелета (наиболее часто – черепа и позвонков) [3].

**Формотерол**

Формотерол при пероральном введении (дозы не уточнены) оказывал тератогенное действие на крыс и кроликов. Тератогенность не обнаружена у крыс после ингаляционного воздействия в дозах до 91 мкг/кг/сут [2].

Влияние формотерола на течение беременности изучали на крысах после ингаляционного введения в диапазоне доз 0,004-1,2 мг/кг. Масса тела беременных самок была дозозависимо увеличена по сравнению с контролем с начала дозирования. Также отмечалась дозозависимая тахикардия. Средняя масса плаценты была статистически значимо увеличена во всех дозовых группах по сравнению с группой контроля. При введении высоких доз формотерола (до 1,2 мг/кг включительно) негативное воздействие на органогенез или фетальное развитие не установлено [4].

При введении высоких доз системная экспозиция (Cmax и AUC) формотерола примерно в 7000–11000 раз превышала рекомендуемое воздействие на человека. Потенциальное влияние на поздние сроки беременности, роды и развитие потомства было изучено на крысах при пероральном ведении через зонд в диапазоне доз 0,2-3,4 мг/кг. Отмечено дозозависимое увеличение массы тела у беременных самок. Количество небеременных самок и самок с общей потерей помета было немного выше в группах, получавших среднюю (0,8 мг/кг) и высокую дозу (3,4 мг/кг) формотерола. Масса помета и средняя масса детенышей были несколько снижены при введении препарата, но без явной зависимости от дозы. Не было отличий в этапах постнатального развития потомства (поколение F1), развитии рефлексов, функциональных тестов, половой функции или фертильности между группами [4].

Влияние формотерола на течение беременности изучалось на кроликах после перорального введения через зонд в дозах 0,2, 3,5 и 60 мг/кг. Увеличение веса самок наблюдалось на всех дозовых уровнях, особенно при введении дозы 60 мг/кг. Также в группе высокой дозы отмечалось незначительное увеличение массы плаценты, количества плодов с субкапсулярными кистами печени, количества плодов с дополнительными ребрами и уменьшенной и/или асимметричной/двураздельной грудиной, хотя связь с лечением не подтверждена. Не наблюдалось неблагоприятного воздействия лечения формотеролом на эмбриональное развитие в дозах 0,2 или 3,5 мг/кг [4].

**Будесонид + формотерол**

Показано, что комбинация будесонида и формотерола тератогенна у крыс при ингаляционном введении в высоких дозах [2].

В исследовании эмбриофетального развития крысам ингаляционно назально вводили комбинацию будесонида и формотерола (в виде порошка для ингаляций) в дозах 2,5+0,14, 12+0,66 и 80+4,4 мкг/кг/сут с 6 по 16 дни беременности. Депонированные дозы будесонида+формотерола для низкого, среднего и высокого дозовых уровней составляли 0,24+0,014, 1,01+0,057 и 6,8+0,39 мкг/кг/сут, соответственно. Средние и высокие дозы имели тератогенный эффект: внешний порок развития (0,4%) и пупочная грыжа (0,9%) встречались чаще по сравнению с историческим контролем (0,01%). Висцеральный порок развития (правосторонняя дуга аорты) наблюдался у одного плода в группе высокой дозы, а также искривление хвоста у другого плода той же группы. Взаимосвязь этих находок с лечением не установлена. Частота неполной оссификации или ее отсутствие была выше при введении высоких доз препарата. Частота поражения 14-го правого ребра была выше в группах, получавших препарат. Токсичность для самок была подтверждена для группы высоких доз комбинированного лечения [2].

Исследования пренатального и постнатального развития, исследования на ювенильных животных для комбинации будесонида и формотерола не проводились [2].

**3.1.3.7. Местно-раздражающее действие**

**Будесонид**

Исследования местной переносимости будесонида не проводились, ввиду отсутствия необходимости в проведении данных исследований, как показано в ходе его длительного клинического применения [2].

**Формотерол**

У собак формотерол вызывал незначительные реактивные изменения в местах подкожного введения [2].

**3.1.3.8. Другие виды токсичности**

Способность формотерола потенцировать гемолиз/флокуляцию белка оценивали *in vitro*, гемолитической активности не выявлено. Аналогичные исследования будесонида не проводились [2].

Исследования антигенности, иммунотоксичности будесонида и формотерола, а также их метаболитов не проводились, ввиду отсутствия необходимости в проведении данных исследований, как показано в ходе длительного клинического применения препаратов [2].

**3.2. Собственные сравнительные доклинические исследования исследуемого препарата**

Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

## Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 80 + 4,5 мкг и 160 + 4,5 мкг (РУ ЛСР-002623/07 от 15.12.2021 г.) Министерства Здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственный средств. Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=82ea8ee1-aab6-4324-9df1-7484fa2ca99e.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V (EMA/83618/202). 30 January 2020.
3. Pulmicort® Turbuhaler® (budesonide). Dry Powder for Oral Inhalation 100 mcg, 200 mcg, and 400 mcg/metered dose [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Nov 8, 2017.
4. Oxeze® Turbuhaler® (formoterol fumarate dihydrate). Dry Powder for Oral Inhalation 6 mcg/dose and 12 mcg/dose [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Apr 23, 2018.
5. Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol fumarate dihydrate dry powder for oral inhalation) [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Rev. February 8, 2021

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Комбинированный препарат DT-BUFO (МНН: будесонид + формотерол), капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному комбинированному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). Лекарственный препарат DT-BUFO разработан дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» и полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, и дозировке референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция), а также сопоставим референтному препарату по лекарственной форме. Препарат DT-BUFO и оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® имеют отличия только в составе вспомогательных веществ.

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

На основании полученных данных сопротивление воздушному потоку между устройствами, используемыми для доставки лекарственных препаратов CDA 180 (DT-BUFO) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®) признано эквивалентным. По основной группе каскадов (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи) и респирабельной фракции получено эквивалентное распределение частиц для будесонида и формотерола для лекарственных препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® (допустимый диапазон различий при оценке результатов *in vitro* составляет ± 15% при доверительном интервале 90%). По другим группам каскадов наблюдаются отличия, таким образом сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.* Тем не менее, в ходе *in vitro* исследования была установлена линейность всех дозировок исследуемого и референтного препаратов, что позволяет проводить исследование терапевтической эквивалентности только с одной из дозировок лекарственных препаратов.

Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется проведение клинического исследования III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

Как отмечено выше, DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80/4,5 мкг, 160/4,5 мкг, 320/9 мкг - воспроизведенный препарат будесонида+формотерола, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и планируемыми к выпуску дозировкам, а также сопоставим по лекарственной форме референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата будесонида + формотерола.

Клинические исследования оригинального препарата фиксированной комбинации будесонида + формотерола включали исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев и пациентов, оценку фармакодинамики в исследованиях зависимости доза-ответ у здоровых добровольцев и пациентов с астмой, а также многочисленные исследования эффективности и безопасности в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Будесонид быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 30 минут после ингаляционного введения. Системная биодоступность составляет примерно 49% от доставленной дозы. Формотерол быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Системная биодоступность составляет около 61% от доставленной дозы. Период полувыведения будесонида равен 2 часам, формотерола – в среднем 17 часов.

По литературным данным оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®, в исследованиях применения будесонида + формотерола в дозе 200/6 мкг в режиме «по требованию» продемонстрировано клинически значимое снижение годовой частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с КДБА в режиме «по требованию» на 64%. При применении комбинации в режиме «единого ингалятора» частота обострений астмы, по объединенным данным рандомизированных клинических исследований, снизилась на 45-54% по сравнению с другими режимами (будесонид + формотерол в сочетании с тербуталином, будесонид + тербуталин). Уменьшение выраженности симптомов и применения терапии «по требованию», улучшение функции легких были более значительны, по сравнению со всеми другими группами терапии. Тяжесть обострений у пациентов, получавших будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора» была сопоставима с таковой в других группах лечения. Поддерживающая терапия будесонидом + формотеролом в диапазоне доз 100/6 – 400/12 мкг была более эффективна, чем монотерапия будесонидом, в отношении улучшения функции легких (утренняя и вечерняя ПСВ, ОФВ1), увеличения времени до первого легкого обострения и снижения риска легких обострений.

У пациентов с ХОБЛ эффективность комбинации будесонида и формотерола в дозах 200/6 и 400/12 мкг статистически значимо превосходила плацебо по следующим показателям: ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, количество обострений умеренной и тяжелой степени, утренняя и вечерняя ПСВ, общая оценка симптомов ХОБЛ, ночные пробуждения из-за симптомов ХОБЛ, качество жизни, связанное со здоровьем, оцененное с помощью анкеты госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) и применение КДБА. Эффективность комбинации будесонида и формотерола статистически значимо превосходила монотерапию будесонидом при оценке по показателям ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, утренней и вечерней ПСВ и частоты применения КДБА.

Комбинированное применение будесонида и формотерола в виде ингаляций обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, который сохраняется в течение длительного применения препарата. По сравнению с применением каждого из монокомпонентов комбинации, на фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ. Наиболее часто регистрируемые нежелательные явления (≥ 3%), по данным рандомизированных клинических исследований, относились к инфекционным состояниям и нарушениям со стороны дыхательной системы: инфекции дыхательных путей (5,5 - 20%), бронхит (1-7%), ухудшение течения астмы (3-14,7%), вирусные инфекции (3%), кандидоз полости рта (1-3,2%), назофарингит (8%), фарингит (2-9%), инфекции нижних дыхательных путей (3%), головная боль (5%), синусит (4%). Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, являются ожидаемые для фармакологического класса β2-адреномиметиков нежелательные явления, такие как тремор и учащенное сердцебиение. Симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Нежелательные реакции, характерные для фармакологических групп β2-агонистов и иГКС, включают хрипоту (1,1%), кандидоз полости рта (1,0%), тремор (0,6%), чувство сердцебиения (0,6%), пневмонию (0,6%), катаракту (0,5%), глаукому (0,07%). Частота данных явлений была сходна с таковой в группах сравнения.

## 4.1. Литературные данные о клинических исследованиях оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®

**4.1.1. Фармакокинетика у человека**

**4.1.1.1. Фармакокинетика**

**Будесонид**

**Абсорбция**

Максимальная концентрация будесонида в плазме после ингаляции 1 мг порошка составляет около 3,5 нмоль/л и достигается примерно через 20 минут. Системная биодоступность будесонида после ингаляции в виде сухого порошка составляет 49% от дозы, удерживаемой пациентом [3].

После перорального приема максимальная концентрация неизмененного соединения в плазме достигалась примерно через 3 часа. Биодоступность при пероральном приеме составляет 10,7 ± 4,3%. Поскольку будесонид действует локально в легких, концентрация препарата в плазме не является предиктором терапевтической эффективности или безопасности [3].

**Распределение**

Объем распределения будесонида равен около 3 л/кг. Примерно 30% отмеренной дозы депонируется в легких [3].

**Связывание с белками плазмы**

Связывание с белками плазмы составляет в среднем 85-90% [3].

**Метаболизм**

Исследования *in vitro* на клетках печени человека показано, что будесонид быстро метаболизируется до более полярных соединений, чем исходное вещество. Выделены и идентифицированы два основных метаболита будесонида: 6β-гидроксибудесонид и 16α-гидроксипреднизолон. Глюкокортикоидная активность этих двух метаболитов как минимум в 100 раз ниже, чем у исходного соединения, как показано в тесте отека уха у крыс. Не выявлено качественных различий метаболических процессов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. В образцах ткани легкого и сыворотки человека наблюдалась незначительная биотрансформация препарата [3].

**Выведение**

Период полувыведения будесонида из плазмы после ингаляционного введения составляет 2,0 ± 0,2 часа, что аналогично периоду полувыведения при внутривенном введении (2,8 ± 1,1 ч). У добровольцев после ингаляции насыщенного тритием будесонида в виде дозированного аэрозоля 31,8 ± 7,5% дозы обнаруживалось в моче через 96 часов, и 15,1 ± 4,3% дозы выводилось с калом. После перорального приема 45,0 ± 5,0% дозы препарата обнаруживалось в моче, 29,6 ± 2,5% выводилось с калом [3].

**Формотерол**

**Абсорбция**

При ингаляционном пути введения формотерол попадает в системный кровоток двумя путями: всасывание в легких (легочная биодоступность) и в кишечнике (пероральная биодоступность). Формотерол быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 15 минут после ингаляции [4].

Средняя легочная биодоступность, оцененная в исследовании фармакокинетики, составила 43% от доставленной дозы (что соответствует 32% отмеренной дозы). Общая системная доступность после ингаляционного введения составляет около 60% доставленной дозы [4].

**Распределение**

По данным популяционного фармакокинетического анализа, кажущийся объем распределения в центральном компартменте (Vc/F) был равен 619 л, в периферическом компартменте (Vp/F) – 1 130 л [6].

**Связывание с белками плазмы**

Связывание формотерола с белками плазмы составляет примерно 50% [4].

**Метаболизм**

Формотерол метаболизируется путем прямой конъюгации с глюкуроновой кислотой и О-деметилирования. Наиболее вероятными путями метаболизма являются прямая конъюгация формотерола и фаза 1 биотрансформации с последующей конъюгацией [4].

**Выведение**

Большая часть формотерола выводится путем метаболического преобразования. После ингаляции (без одновременного приема угля) 6-10% дозы формотерола выводится с мочой в неизмененном виде.

После внутривенной инфузии около 19% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде в течение 24-48 часов. Значительная часть введенной дозы формотерола может выводиться с мочой в виде метаболита(ов) формотерола (например, Met1) или в виде их конъюгатов. Конечный период полувыведения при ингаляционном введении оценивается примерно в 8 часов [4].

**Будесонид+формотерол**

Фармакокинетика и системная фармакодинамика оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® были изучены у здоровых взрослых добровольцев в исследованиях с введением однократных и повторных доз.

Кроме того, проведены многочисленные исследования сравнительной биодоступности воспроизведенных препаратов с препаратом Симбикорт® Турбухалер® в качестве референтного; данные исследования проводились с участием здоровых добровольцев, а также пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ.

**Абсорбция**

Экспозиция формотерола после ингаляционного введения в комбинации с будесонидом была аналогична экспозиции монокомпонентного препарата формотерола или в сочетании с монокомпонентным препаратом будесонида. Концентрации будесонида в плазме были несколько выше после применения комбинированного препарата, чем после применения монокомпонентного будесонида или в сочетании с монокомпонентным препаратом формотерола. Таким образом, оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® биоэквивалентен соответствующим монопрепаратам в отношении системного воздействия будесонида и формотерола в течение 12 часов (AUC0-12), но не по Cmax. Наблюдаемые отличия могли быть связаны с применением различных ингаляционных устройств. Более высокая экспозиция будесонида при применении комбинированного препарата приводила к несколько более выраженному снижению уровня кортизола в плазме, что не оказывало влияния на клиническую безопасность. Для формотерола при введении в составе комбинированного препарата максимальная концентрация в плазме крови совпадала с таковой для монопрепарата [7].

Ингалируемый будесонид быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 30 минут после проведения ингаляции. Средняя доза будесонида, попавшего в легкие после ингаляции через устройство Турбухалер®, составляет 32-44% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляет примерно 49% от доставленной дозы [1; 5].

Ингалируемый формотерол быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Средняя доза формотерола, попавшего в легкие после ингаляции через Турбухалер®, составляет 28-49% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляет около 61% от доставленной дозы [1; 5].

**Распределение**

С белками плазмы связывается примерно 50% формотерола и 90% будесонида. Объем распределения для формотерола составляет около 4 л/кг и для будесонида – 3 л/кг [1; 5].

**Метаболизм**

Формотерол инактивируется путем конъюгации (образуются активные О-деметилированные метаболиты в основном в виде инактивированных конъюгатов). Будесонид подвергается интенсивной биотрансформации (около 90%) при первом прохождении через печень с участием фермента CYP3A4 с образованием метаболитов, обладающих низкой глюкокортикостероидной активностью. Глюкокортикостероидная активность основных метаболитов – 6-β-гидроксибудесонида 16-α-гидроксипреднизолона – не превышает 1% аналогичной активности будесонида [1; 5].

**Выведение**

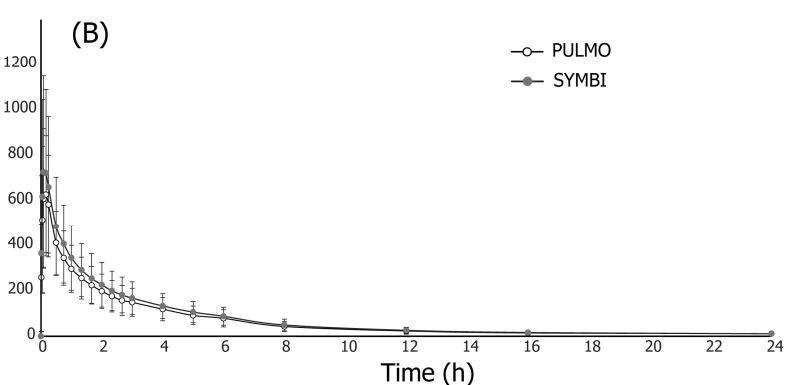
Метаболиты будесонида выводятся почками в неизмененном виде или в форме конъюгатов. В моче обнаруживается только незначительное количество неизмененного будесонида. Будесонид имеет высокий системный клиренс (примерно 1,2 л/мин). Основная часть дозы формотерола подвергается метаболизму в печени и затем выводится почками: после ингаляции 8-13% доставленной дозы формотерола выводится в неизмененном виде. Формотерол имеет высокий системный клиренс (примерно 1,4 л/мин); период полувыведения препарата составляет в среднем 17 часов [1; 5].

В серии исследований сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного дозированного ингалятора фиксированной комбинации будесонида и формотерола и оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® были представлены оценки фармакокинетических параметров каждого из компонентов комбинации в плазме крови после ингаляции однократной дозы [2]. Исследования были проведены в открытом перекрестном дизайне у здоровых добровольцев мужского и женского пола, в каждом периоде исследования вводилась однократная доза препарата (по 2 нажатия ингалятора). Для исключения абсорбции активных компонентов в желудочно-кишечном тракте применялась блокада при помощи активированного угля. Обзор результатов пилотного исследования BFS-BE-110 (n=20) [2] представлен в Таблице 4-1.

**Таблица 4-1.** Фармакокинетические параметры будесонида и формотерола (данные сравнительных исследований Симбикорт® Турбухалер®) после однократного ингаляционного введения 200/6 мкг (2 нажатия) у здоровых добровольцев (n = 20).

| **Показатель ФК** | **Будесонид** | | **Формотерол** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Без акт. угля**  **(N = 86)** | **С акт. углем**  **(N = 84)** | **Без акт. угля**  **(N = 86)** | **С акт. углем**  **(N = 84)** |
| AUC(0-t) (пг\*ч/мл) (± СО) | 2438 (± 27) | 2229 (± 24) | 61,30 (± 29,97) | 52,08 (± 29,96) |
| AUC(0-∞) (пг\*ч/мл) (± СО) | 2534 (± 26) | 2327 (± 24) | 71,50 (± 31,11) | 62,92 (± 26,87) |
| Cmax (пг/мл) (± СО) | 1161 (± 44) | 1071 (± 41) | 22,3 (± 32,3) | 21,6 (± 28,6) |
| Tmax (ч) (мин-макс) | 0,17  (0,03-1,07) | 0,17  (0,08-0,75) | 0,08  (0,03-0,25) | 0,08  (0,03-0,17) |
| T½ (ч) (мин-макс) | 4,0 (1,7-9,3) | 3,4 (2,2-5,7) | 9,3 (4,5-36,1) | 9,3 (4,1-14,5) |
| **Примечание:**  СО – стандартное отклонение; ФК – фармакокинетика; акт. уголь – активированный уголь. | | | | |

**Рисунок 4-1.** Профили концентрации в плазме будесонида (А) и формотерола (Б) после однократной ингаляции сухого порошка (Симбикорт® Турбухалер®) в дозе 400/12 мкг у пациентов с бронхиальной астмой (среднее значение и стандартное отклонение).



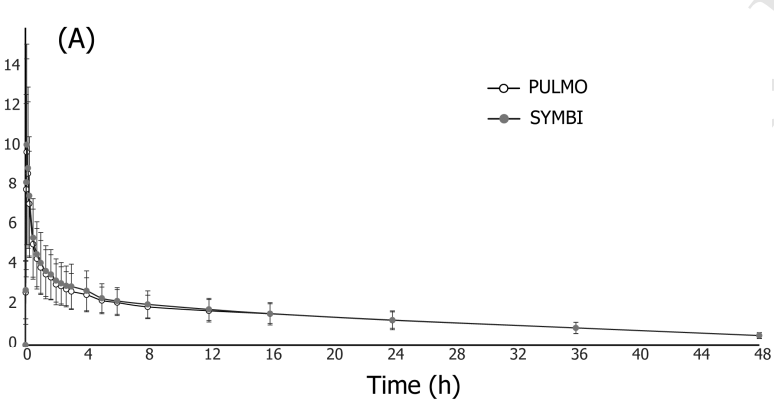
Концентрация (пг/мл)

Время (часы)

А

Воспроизведенный будесонид+формотерол 400/12 мкг

Симбикорт® Турбухалер® 400/12 мкг



Время (часы)

Концентрация (пг/мл)

Б

Воспроизведенный будесонид+формотерол 400/12 мкг

Симбикорт® Турбухалер® 400/12 мкг

**4.1.1.2. Фармакокинетика у особых групп пациентов**

**Дети**

**Будесонид**

У детей в возрасте от 6 до 16 лет средняя доза будесонида, доставленная в легкие после ингаляции через ингаляционное устройство Турбухалер®, не отличается от показателей y взрослых пациентов (конечная концентрация препарата в плазме крови не определялась) [5].

Системный клиренс будесонида у детей 4–6 лет с астмой составляет примерно 0,5 л/мин. Клиренс на килограмм массы тела у детей примерно на 50% больше, чем у взрослых. Конечный период полувыведения будесонида после ингаляции у детей с астмой составляет примерно 2,3 часа [5].

В исследовании с участием детей с астмой оценивали влияние возраста на распределение в легких меченого радиоактивным изотопом будесонида, ингалируемого в виде сухого порошка через устройство Турбухалер®. Группа из 23 детей с астмой в возрасте от 6 до 16 лет со стабильной астмой получала ингаляционно меченный 99mTc будесонид. Распределение в теле и легких оценивали с помощью гамма-камеры. Средняя (размах) медианная пиковая скорость вдоха составляла 65 л\*мин-1 (от 45 до 76 л\*мин-1). Среднее (размах) распределение в легких меченного 99mTc будесонида составляло 29,1% (15,6–47,2%) и статистически значимо положительно коррелировало с возрастом, ростом и пиковой скоростью вдоха. Был сделан вывод, что распределение в легких радиомеченого будесонида, доставленного устройством Турбухалер® у детей с астмой средней степени тяжести, зависит от возраста. Распределение в легких является удовлетворительным даже у детей младшего возраста с более низкой пиковой скоростью вдоха [8].

**Формотерол**

Фармакокинетика формотерола у детей отдельно не изучалась [5].

**Будесонид + формотерол**

В исследовании SD-039-0719 проводилась сравнительная оценка безопасности и системного воздействия комбинации будесонида + формотерола (Симбикорт®) в дозировке 160/4,5 мкг и будесонида (Пульмикорт®) 200 мкг у 186 детей в возрасте 6-11 лет. Препараты вводились по 2 ингаляции два раза в день. Экспозиция будесонида после введения обоих препаратов была сопоставима [15].

В открытом рандомизированном 2-периодном перекрестном исследовании D5896C00013 изучалась фармакокинетика будесонида и формотерола после ингаляции в виде фиксированной комбинации в дозировке 160/4,5 мкг (4 ингаляции, суммарная доза 640/18 мкг) по сравнению с 4 ингаляциями монопродуктов в суммарной дозе 800 мкг для будесонида и 18 мкг для формотерола. Скорость и степень абсорбции (Cmax, AUC) будесонида после однократного ингаляционного введения в составе фиксированной комбинации (Симбикорт®) была несколько меньше по сравнению с монопрепаратом будесонида (Пульмикорт®), тогда как экспозиция формотерола была, наоборот, выше при введении фиксированной комбинации [15]. Сводная информация результатов обоих исследований представлена в Таблице 4-2.

**Таблица 4-2.** Фармакокинетические данные у детей после однократного и многократного введения будесонида и формотерола в виде фиксированной комбинации и монопродуктов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Исследование SD-039-0719 (n = 11)** | | | |
| **Параметр** | **Будесонид +Формотерол 320/9 мкг 2 р/д** | **Будесонид 400 мкг 2 р/д** | **Отношение GM (90% ДИ)** |
| AUC (нмоль/л\*ч) будесонида | 4,63 | 4,29 | 1,08 (0,44; 2,64) |
| Cmax (нмоль/л) будесонида | 1,92 | 2,01 | 0,96 (0,37; 2,48) |
| **Исследование D5896C00013 (n = 24)** | | | |
| **Параметр** | **Будесонид + формотерол**  **720/18 мкг** | **Будесонид 800 мкг и формотерол 18 мкг** | **Отношение GM (90% ДИ)** |
| AUC (нмоль/л\*ч) будесонида | 4,22 | 5,75 | 0,73 (0,52; 1,03) |
| Cmax (нмоль/л) будесонида | 1,36 | 2,31 | 0,51 (0,38; 0,92) |
| Fe (0-24ч) (%) формотерола | 3,48 | 3,09 | 113 (80-158) |
| **Примечание:**  GM – geometric mean (геометрическое среднее).  Fe (0-24ч) – доля от введенной дозы вещества, экскретируемой с мочой в течение 24 часов после ведения. | | | |

**Нарушение функции печени и почек**

Фармакокинетика будесонида и формотерола у пациентов с почечной недостаточностью не изучена [1].

Концентрация будесонида и формотерола в плазме крови может повышаться у пациентов с заболеваниями печени [1].

У пациентов с циррозом печени окислительный метаболизм, вероятно, замедлен, но способность к конъюгации сохраняется, поскольку глюкуронидация существенно не нарушается при циррозе печени. Таким образом, при циррозе печени не ожидается существенное снижение элиминации формотерола. При снижении метаболического клиренса формотерола увеличение его концентрации не требует изменения рекомендуемых доз даже при 50% снижении общего клиренса [4].

**4.1.1.3. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

**Будесонид**

Метаболизм будесонида опосредован, в первую очередь, CYP3A4. Мощные ингибиторы CYP3A4 такие как ритонавир и азольные противогрибковые средства (например, кетоконазол и итраконазол), увеличивают системное воздействие будесонида. Так как данные для рекомендаций по подбору дозы отсутствуют, следует избегать вышеописанной комбинации препаратов. Если это невозможно, временной интервал между назначением кетоконазола и будесонида следует максимально увеличить. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы будесонида [1; 3; 5].

Фармакокинетику будесонида исследовали у здоровых добровольцев на фоне приема циметидина 1000 мг/сут и без него. После перорального приема 4 мг будесонида значения Cmax и системная биодоступность без приема циметидина и с ним составила 3,3 нмоль/л против 5,1 нмоль/л и 10% против 12%, соответственно, что указывало на небольшое ингибирующее действие циметидина на метаболизм будесонида в печени. Считается, что это не имеет существенного клинического значения [3].

**Будесонид + формотерол**

Отсутствуют доказательства фармакокинетического взаимодействия будесонида и формотерола, а также взаимодействия их метаболитов или реакции замещения между будесонидом и формотеролом [1; 3; 5].

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

**Будесонид + формотерол**

Переносимость и системная фармакодинамика комбинированного препарата будесонида и формотерола в дозах, превышающих максимальную рекомендуемую дозу, исследовались у пациентов с астмой. Уровень кортизола плазмы измерялся как маркер адаптации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы однократно утром. Также оценивали AUC кортизола в течение 24 часов. Не выявлено отличий между утренним уровнем кортизола при применении фиксированной комбинации будесонида и формотерола и при совместном введении монокомпонентов. При сравнении AUC кортизола в течение 24 часов установлены отличия в адаптации ГГН системы, которые не были обнаружены путем однократного измерения по утрам. Суточный уровень кортизола был на 9% ниже при применении фиксированной комбинации, чем при применении только будесонида или комбинации монопрепаратов будесонида и формотерола. Считается, что повышенная биодоступность будесонида в составе фиксированной комбинации не имеет клинического значения при введении в рекомендуемых дозах [5].

В исследовании переносимости показано, что средняя 12-часовая концентрация калия в плазме крови не отличалась при введении фиксированной комбинации и только формотерола в дозах до 2800 + 84 мкг будесонида + формотерола. Кроме того, при введении этих доз не было различий в артериальном давлении, ширине интервала QT/ QTc и уровне лактата плазмы [5].

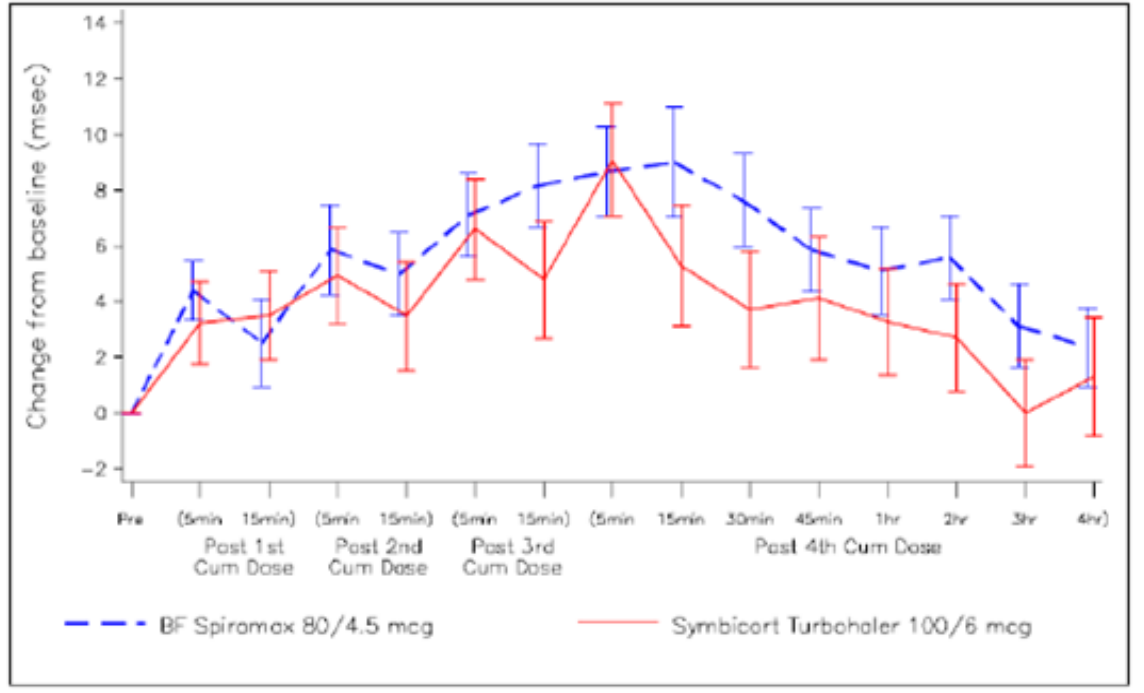
В рандомизированном двойном слепом с двойным маскированием исследовании (BFS-AS-106) вторичной фармакодинамики у здоровых добровольцев проводилась сравнительная оценка внелегочных эффектов кумулятивной дозы формотерола после ингаляции оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® и воспроизведенной фиксированной комбинации будесонида и формотерола [2]. Исследование проводилось в 4-периодном перекрестном дизайне. В каждом периоде добровольцы получали Симбикорт® Турбухалер® в дозировках 100/6 мкг или 320/9 мкг, или воспроизведенный препарат, в виде 1+1+2+4 ингаляций, разделенных 26-29-минутным перерывом [2].

Первичной конечной точкой было изменение скорректированного интервала QT (QTcF) по сравнению с исходным уровнем через 5 минут после каждой из 4 кумулятивных доз (разница 10 мсек установлена как граница не меньшей эффективности). Вторичными конечными точками были изменения по сравнению с исходным уровнем QTcF через 15 минут после каждой из 4 кумулятивных доз; изменение QTcB от исходного уровня (коррекция Базетта) через 5 и 15 минут после каждой из 4 кумулятивных доз; скорректированная по исходному значению площадь QTcF под кривой от 0 до 4 часов (AUC(0-4ч)) после введения последней кумулятивной дозы; скорректированная по исходному значению площадь QTcB под кривой от 0 до 4 часов (AUC(0-4ч)) после введения последней кумулятивной дозы.

56 добровольцев были рандомизированы, из них 52 завершили исследование по протоколу. Средний возраст добровольцев составил 28,7 лет (± 6,66), индекс массы тела (ИМТ) — 24,26 кг/м2 (± 2,8), 38 добровольцев были мужского пола. У добровольцев, получивших препарат в более низкой дозировке ЧСС увеличивалась максимум на 10 ударов в минуту (после третьей ингаляции), систолическое АД (САД) увеличивалось примерно на 3 мм рт. ст. Максимальное изменение ЧСС составило 14,0 уд/мин через 4 часа, максимальное изменение САД от исходного значения – 11,9 мм рт. ст. Динамика QTcF, уровня калия и глюкозы в плазме после ингаляции кумулятивной дозы в дозировках 100/6 мкг и 400/12 мкг показаны на рисунках ниже.

**Рисунок 4-2.** Динамика средних значений QTcF (мсек) после ингаляционного введения кумулятивной дозы препарата Симбикорт® Турбухалер® в дозировках 100/6 мкг (А) и 400/12 мкг (Б) здоровым добровольцам (популяция по протоколу).

А.



(5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин 30 мин 45 мин 1 ч 2 ч 3 ч 4 ч )

После 1 дозы После 2 дозы После 3 дозы После 4 дозы

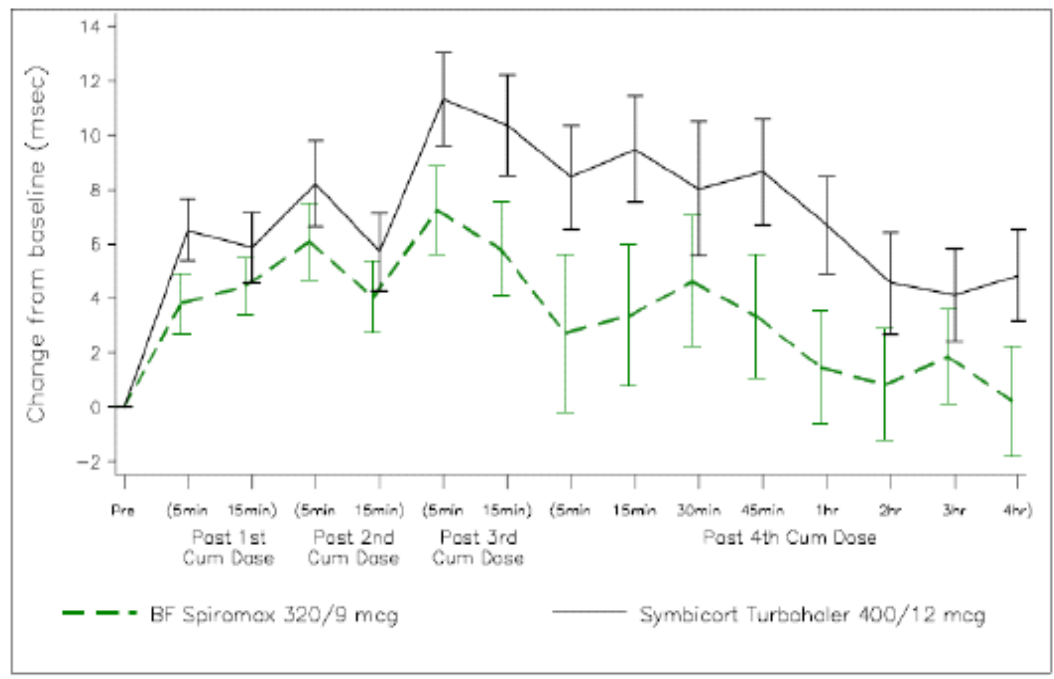
зы

Изменение от исходных значений (мсек)

Будесониид + формотерол (воспроизведенный) 80/4,5 мкг

Симбикорт® Турбухалер® 100/6 мкг

Б.

****

Изменение от исходных значений (мсек)

Симбикорт® Турбухалер® 400/12 мкг

Будесониид + формотерол (воспроизведенный) 320/9 мкг

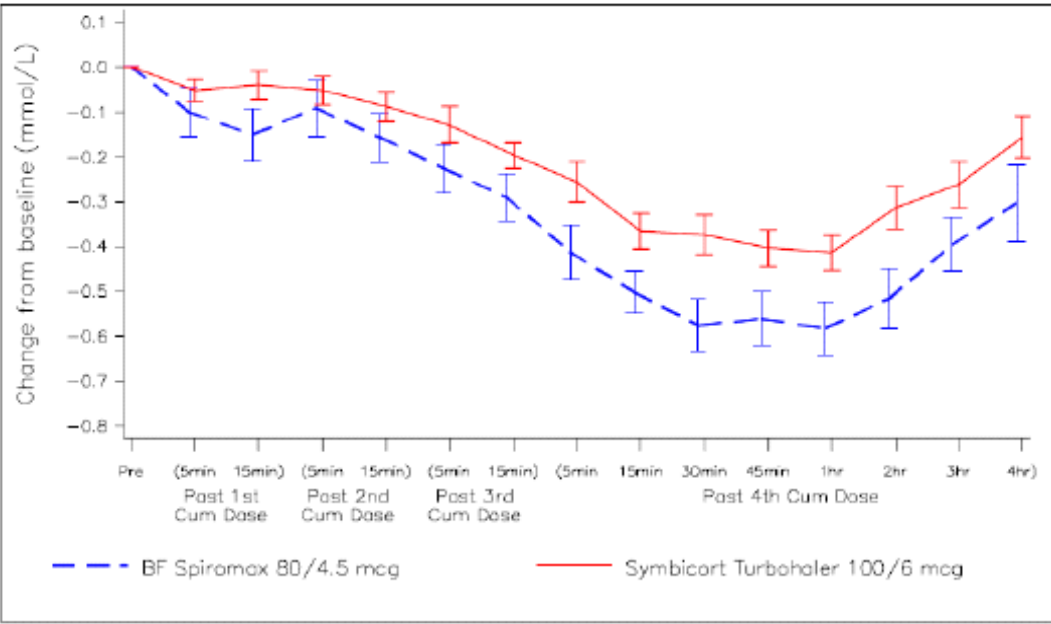
(5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин 30 мин 45 мин 1 ч 2 ч 3 ч 4 ч )

После 1 дозы После 2 дозы После 3 дозы После 4 дозы

зы

**Рисунок 4-3.** Динамика уровня калия в плазме крови (ммоль/л) после ингаляционного введения кумулятивной дозы препарата Симбикорт® Турбухалер® в дозировках 100/6 мкг (А) и 400/12 мкг (Б) здоровым добровольцам (популяция по протоколу).

А.



Изменение от исходных значений (ммоль/л)

Будесониид + формотерол (воспроизведенный) 80/4,5 мкг

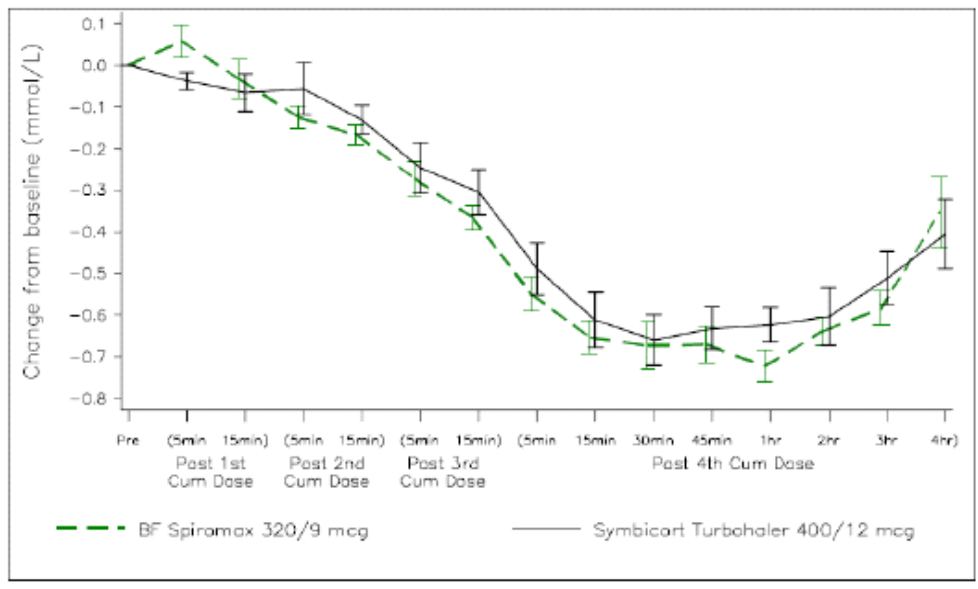
Симбикорт® Турбухалер® 100/6 мкг

(5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин 30 мин 45 мин 1 ч 2 ч 3 ч 4 ч )

После 1 дозы После 2 дозы После 3 дозы После 4 дозы

зы

Б.



Симбикорт® Турбухалер® 400/12 мкг

Будесониид + формотерол (воспроизведенный) 320/9 мкг

(5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин 30 мин 45 мин 1 ч 2 ч 3 ч 4 ч )

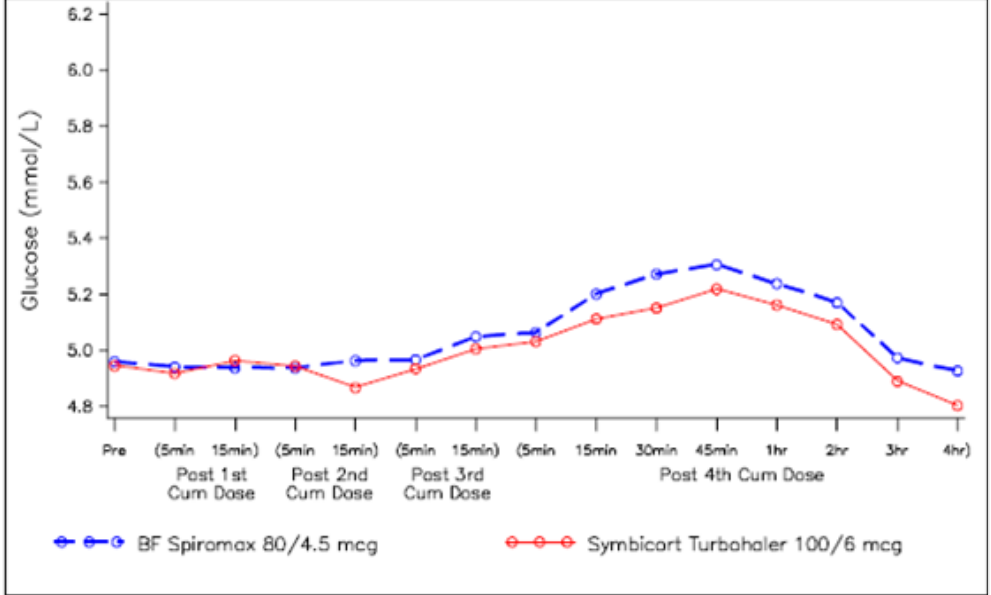
После 1 дозы После 2 дозы После 3 дозы После 4 дозы

зы

Изменение от исходных значений (ммоль/л)

**Рисунок 4-4**. Динамика уровня глюкозы в плазме крови (ммоль/л) после ингаляционного введения кумулятивной дозы препарата Симбикорт® Турбухалер® в дозировках 100/6 мкг (А) и 400/12 мкг (Б) здоровым добровольцам (популяция по протоколу).

А.



Симбикорт® Турбухалер® 100/6 мкг

Будесониид + формотерол (воспроизведенный) 80/4,5 мкг

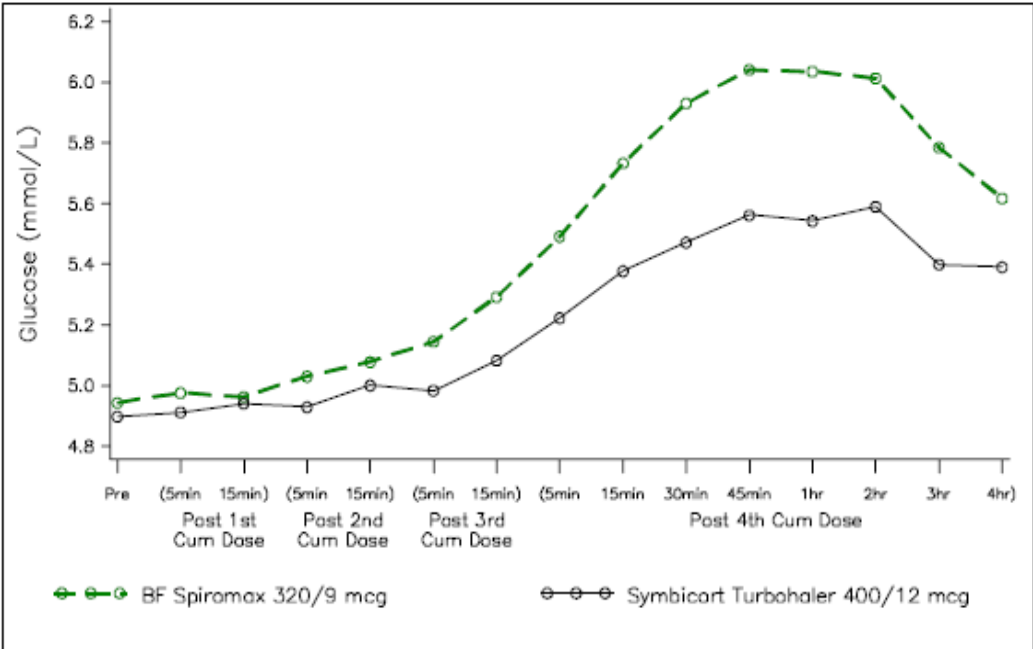
Изменение от исходных значений (ммоль/л)

(5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин 30 мин 45 мин 1 ч 2 ч 3 ч 4 ч )

После 1 дозы После 2 дозы После 3 дозы После 4 дозы

зы

Б.



Симбикорт® Турбухалер® 400/12 мкг

Будесониид + формотерол (воспроизведенный) 320/9 мкг

Изменение от исходных значений (ммоль/л)

(5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин) (5 мин 15 мин 30 мин 45 мин 1 ч 2 ч 3 ч 4 ч )

После 1 дозы После 2 дозы После 3 дозы После 4 дозы

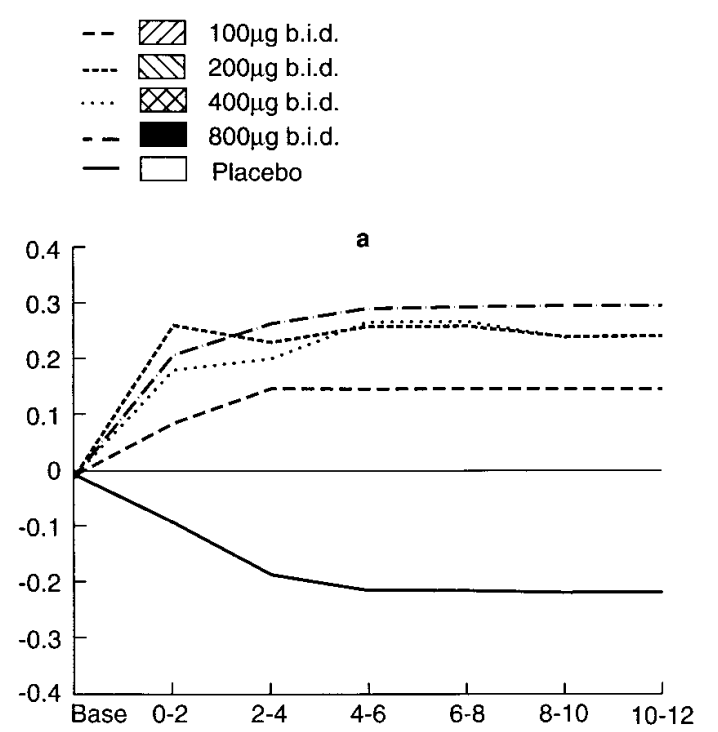
зы

**4.1.2.1 Анализ зависимости «экспозиция-ответ»**

**Будесонид**

В 12-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [9] в параллельных группах показано, что будесонид, вводимый при помощи устройства Турбухалер®, обладает дозозависимой эффективностью у взрослых пациентов с персистирующей астмой (n = 473) в диапазоне доз от 100 до 800 мкг при введении 2 раза в день (максимальная суточная доза 1600 мкг). Оценка эффективности проводилась по динамике ОФВ1 и утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ). Будесонид во всех изученных дозах был значительно эффективнее плацебо при оценке обоих показателей (р < 0,001). Динамика утренней ПСВ составила 12, 22, 27 и 30 л/мин для суточных доз будесонида 200, 400, 800 и 1600 мг, соответственно, и - 27 л/мин для группы плацебо. Эффект будесонида возникал на первой неделе терапии, затем увеличивался, достигая максимума к 4-6 неделям и сохранялся на протяжении всего периода терапии. Наблюдалась статистически значимая зависимость ответа от дозы по обоим показателям эффективности (для суточных доз 200 мкг и 1600 мкг р < 0,01 для ПСВ; p = 0,05 для ОФВ1). В отношении оценки симптомов астмы и уменьшения использования бронходилататоров короткого действия зависимость эффекта от дозы не была статистически значима [9].

**Рисунок 4-5.** Динамика средних значений ОФВ1 (л) в течение 12 недель лечения для будесонида в суточных дозах 200-1600 мкг и плацебо.



100 мкг × 2 р/д

200 мкг × 2 р/д

400 мкг × 2 р/д

800 мкг × 2 р/д

Плацебо

Исходный уровень

Изменение от исходных значений ОФВ1 (л)

Недели

Не было выявлено отличий в динамике среднего исходного уровня утреннего кортизола на 12 недели лечения между дозовыми группами и плацебо. Доли пациентов с изменением нормального исходного уровня кортизола к субнормальным составили 8%, 4%, 11%, 4% и 17% для доз 200, 400, 800 и 1600 мкг и плацебо, соответственно [9].

С целью изучения зависимости «экспозиция – ответ» для ингаляционного будесонида (вводимого с помощью Турбухалера® или дозированного ингалятора со спейсером 2 раза в день) у подростков и взрослых с астмой был проведен мета-анализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований [10]. В анализ включены 6 исследований с участием 1435 подростков и взрослых с астмой легкой и умеренной степени тяжести. С помощью построения отрицательной экспоненциальной модели показано, что 80% пользы, наблюдаемой при введении дозы 1600 мкг/сут было достигнуто при применении доз около 200–400 мкг/сут и 90% пользы – при введении доз 300–600 мкг/сут. Максимальный эффект был получен при введении доз около 1000 мкг/сут.

**Рисунок 4-6.** Динамика средних значений утреннего ПСВ (л/мин) в течение 12 недель лечения для будесонида в суточных дозах 200-1600 мкг и плацебо.

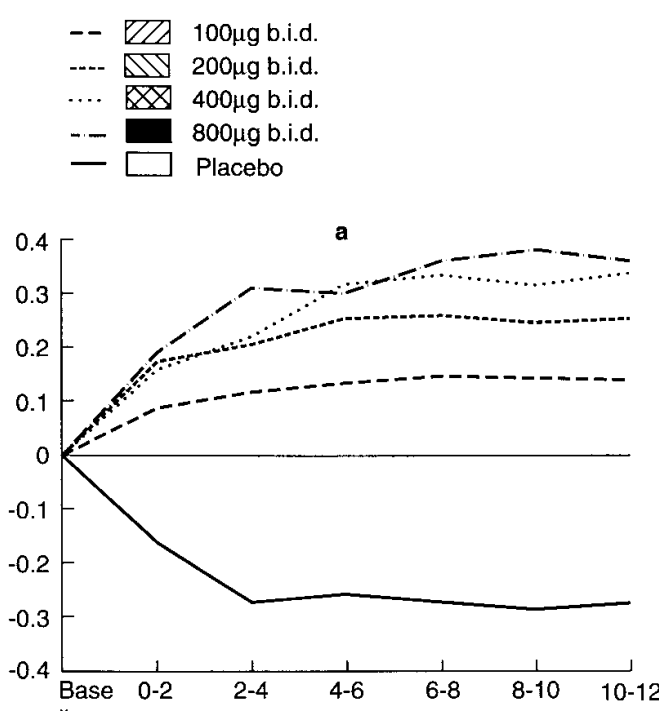
100 мкг × 2 р/д

200 мкг × 2 р/д

400 мкг × 2 р/д

800 мкг × 2 р/д

Плацебо

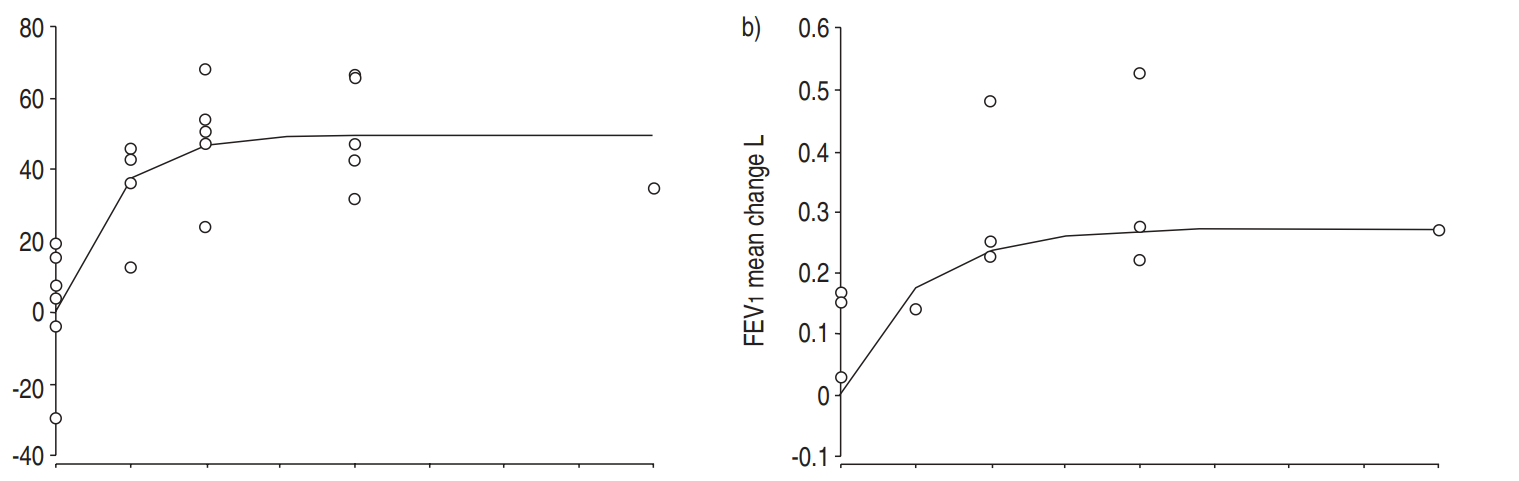


Недели

Исходный уровень

Изменение от исходных значений утреннего ПСВ (л/мин)

**Рисунок 4-7.** Графики зависимости «экспозиция – ответ» для будесонида при ингаляционном введении в дозах 200-1600 мкг/сут.



200 400 600 800 1000 1200 1400 1600

Суточная доза будесонида (мкг)

200 400 600 800 1000 1200 1400 1600

Суточная доза будесонида (мкг)

Изменение ОФВ1 (л)

Изменение утреннего ПСВ (л/мин)

Таким образом, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что у подростков и взрослых с астмой легкой и средней степени тяжести большая часть терапевтического эффекта будесонида достигается с помощью устройства Турбухалер®, или дозированного ингалятора со спейсером, при введении доз 400 мкг/сут. Максимальный эффект достигается при дозе 1000 мкг/сут [10].

**Формотерол**

Наличие зависимости «экспозиция – ответ» было установлено при применении однократных доз формотерола в диапазоне от 3 до 48 мкг. По сравнению с плацебо, все изученные дозы формотерола вызывали статистически значимое увеличение средних значений ОФВ1, однако максимальный эффект после введения дозы 3 мкг существенно не отличался от плацебо. Так как максимальное влияние на ОФВ1 и продолжительность эффекта являются важными показателями клинической эффективности, доза 3 мкг сочтена клинически недостаточной, особенно с учетом переносимости более высоких доз. Таким образом, доза 6 мкг была определена как минимальная эффективная доза [4].

При ингаляции формотерола при помощи устройства Турбухалер® его действие начинается через 1 – 3 минуты, что аналогично времени наступления эффекта после введения β2-агонистов короткого действия и быстрее, чем при применении сальметерола. Ингаляция формотерола в разовых дозах 6, 12, 24 и 48 мкг приводит к бронходилатации, сохраняющейся в течение 12 часов. Продолжительность бронходилатации зависит от дозы и аналогична при введении 12 мкг формотерола при помощи устройства Турбухалер® и 50 мкг сальметерола [4].

Дозозависимый тремор легкой или умеренной выраженности наблюдался у здоровых добровольцев, которые впервые подвергались воздействию формотерола, введенного ингаляционно через Турбухалер®. Препарат в дозах до 48 мкг включительно не оказывал статистически значимого влияния на частоту пульса у здоровых добровольцев и пациентов с астмой по сравнению с плацебо. Клинически значимое увеличение частоты пульса наблюдалось у здоровых добровольцев после получения кумулятивной дозы 72 мкг. Также введение этой дозы вызывало у здоровых субъектов клинически не значимое (p < 0,05) повышение систолического и снижение диастолического артериального давления. Не обнаружено существенных изменений артериального давления у пациентов с астмой, ежедневно получавших формотерол в виде однократных или повторных доз 48 мкг [4].

Подтверждено наличие ожидаемой зависимости «экспозиция – ответ» в отношении удлинения интервала QTc при введении однократной дозы 24 мкг у здоровых субъектов, показаны существенные отличия от плацебо. Однако у здоровых добровольцев абсолютные изменения, наблюдаемые даже после получения кумулятивной дозы 72 мкг, не могут считаться клинически значимыми. Необходимо отметить, что ширина интервала QTc, может не являться показательным маркером сердечно-сосудистых эффектов, если одновременно изменяются интервал QT и частота сердечных сокращений [4].

Первоначальное снижение уровня калия в плазме крови отмечалось у здоровых добровольцев после ингаляционного введения формотерола, но наблюдалось быстрое возникновение толерантности к гипокалиемическому эффекту. Клинически незначимое снижение уровня калия сообщалось в исследованиях у пациентов с астмой. В долгосрочных исследованиях формотерола не выявлено предрасположенности к гипокалиемии [4].

Применение высокой кумулятивной дозы формотерола у здоровых добровольцев было связано с клинически не значимым (р < 0,05) увеличением уровня глюкозы и лактата в плазме [4].

**4.1.2.2. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

**Формотерол**

Бета-адреноблокаторы (включая глазные капли) могут ослаблять или блокировать действие формотерола, а также могут вызывать тяжелый бронхоспазм у пациентов с астмой. Пациентам с астмой не рекомендуется применение β-блокаторов, за исключением вынужденных случаев [1; 4; 5].

Формотерол следует назначать с осторожностью пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты или препараты, удлиняющие интервал QT, ввиду увеличения риска потенцирования данного эффекта и развития желудочковой аритмии [5]. К препаратам, влияющим на ширину интервала QT, относятся хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазин, антигистаминные препараты (терфенадин), ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты [1; 4; 5].

Сопутствующее лечение производными ксантина, глюкокортикоидами или некалийсберегающими диуретиками может потенцировать гипокалиемический эффект β2-агонистов. Гипокалиемия может усиливать предрасположенность к развитию аритмий у пациентов, принимающих сердечные гликозиды [1; 4; 5].

Леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь могут снижать толерантность сердечной мышцы к β2-адреномиметикам [1; 4; 5].

Совместное назначение формотерола и 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 углеводородов [1; 4; 5].

При совместном приеме формотерола и других β-адренергических лекарственных препаратов возможно усиление побочного действия формотерола [1; 4; 5].

**Будесонид + формотерол**

Не отмечено взаимодействия будесонида и формотерола с другими лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы [1].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

В данном разделе приведены литературные данные, предоставленные заявителем при регистрации оригинального препарата фиксированной комбинации будесонида и формотерола в лекарственных формах порошок для ингаляций дозированный (Симбикорт® Турбухалер®) и аэрозоль для ингаляций дозированный (Симбикорт® Рапихалер®).

#### 4.2.1.1. Исследования в показании бронхиальная астма

В целом в 7 двойных слепых клинических исследования было включено 20140 пациентов с бронхиальной астмой, 7831 из которых были рандомизированы на терапию препаратом Симбикорт® для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием и с поддерживающей терапией (терапия В) или без нее (терапия А).

В двух исследованиях SYGMA с участием 8064 пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, 3384 пациентов получали Симбикорт® для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием (терапия А) в течение 12 месяцев.

В другой клинической программе, включавшей 12076 пациентов в 5 исследованиях, в ходе наблюдения за 4447 пациентами, получавшими терапию препаратом Симбикорт® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием (терапия В) в течение от 6 до 12 месяцев, было отмечено статистически и клинически значимое уменьшение числа тяжелых обострений, увеличение периодов времени до наступления первого обострения в сравнении с комбинацией препарата Симбикорт® или будесонида в качестве поддерживающей терапии и β2-адреностимулятора для купирования приступов. Также отмечался эффективный контроль над симптомами заболевания, легочной функцией и снижение частоты назначения ингаляций для купирования приступов. Не было выявлено развития толерантности к назначенной терапии.

По результатам 7 двойных слепых исследований с участием более 14385 пациентов с бронхиальной астмой (из них 1847 подростков) была продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность препарата у подростков и взрослых пациентов. Количество пациентов-подростков, принимавших более 8 ингаляций как минимум одни сутки в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием, было ограничено, и применение в таком режиме было нечастым.

**4.2.1.1.1. Исследования применения будесонида + формотерола для купирования симптомов астмы (режим «по требованию»)**

Безопасность и эффективность будесонида + формотерола 200/6 мкг при применении в режиме «по требованию» оценивались у пациентов с астмой легкой степени тяжести в рамках программы клинических исследований, включавшей два 52-недельных рандомизированных двойных слепых исследования в параллельных группах III фазы (исследования SYGMA 1 и SYGMA 2). В данных двух исследованиях (исследования SYGMA 1 и SYGMA 2) с участием 8064 пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, 3384 пациентов получали Симбикорт® для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием (терапия А) в течение 12 месяцев.

В исследовании SYGMA 1 сравнивали будесонид + формотерол в дозе 200/6 мкг при применении в режиме «по требованию» с тербуталином 0,4 мг в этом же режиме и ежедневным применением будесонида 200 мкг 2 раза в день в сочетании с тербуталином 0,4 мг «по требованию». В исследовании SYGMA 2 сравнивали будесонид + формотерол в дозе 200/6 мкг при применении в режиме «по требованию» с ежедневным применением будесонида 200 мкг 2 раза в день в сочетании с тербуталином 0,4 мг «по требованию». Введение всех исследуемых препаратов регистрировалось в электронном виде с помощью ингалятора-монитора [5;16;17].

Первичной конечной точкой в исследовании SYGMA 1 был средний процент недель хорошо контролируемой астмы (WCAW) в течение 52-недельного периода лечения. WCAW – композитная конечная точка, включающая симптомы астмы, ночные пробуждения, функцию легких, использование препаратов для купирования симптомов, прием иГКС и/или системных ГКС для лечения астмы. WCAW имеет 3 значения: хорошо контролируемое течение, плохо контролируемое и отсутствие контроля.

В исследовании SYGMA 2 первичной конечной точкой была годовая частота тяжелых обострений астмы в течение 52-недельного периода лечения (также вторичная конечная точка в исследовании SYGMA 1). Другими вторичными конечными точками были частота обострений и время до первого обострения умеренной и тяжелой степени тяжести (только в SYGMA 1), время до первого тяжелого обострения, сумма баллов по опроснику контроля астмы (ACQ-5), сопутствующее применение лекарств (использование препаратов для купирования симптомов, прием ГКС для контроля заболевания, общая ингаляционная стероидная нагрузка и количество дней лечения системными ГКС), показатели функции легких, качество жизни (оценка по опроснику качества жизни при астме [AQLQ]) и данные электронного дневника (только в SYGMA 1).

В обоих исследованиях пациенты должны были либо не получать поддерживающую терапию для контроля астмы, используя только ингаляционные препараты короткого действия, либо иметь хороший контроль над симптомами заболевания, получая низкие дозы иГКС или АЛТР в сочетании с КДБА «по требованию». В течение 2–4-недельного вводного периода пациентам было отменено предыдущее лечение астмы, они получали только тербуталин 0,4 мг для купирования симптомов. Для рандомизации пациенты должны были использовать тербуталин по мере необходимости как минимум 3 дня в течение последней недели вводного периода для подтверждения наличия астмы легкой степени тяжести, при которой показаны низкие дозы иГКС.

В общей сложности в оба исследования SYGMA были включены 8064 пациента в возрасте 12 лет и старше с бронхиальной астмой легкой степени тяжести. Из них 3384 пациента были рандомизированы в группу терапии будесонидом + формотеролом 200/6 мкг в режиме «по требованию». В обоих исследованиях группы лечения были сбалансированы. Средний возраст пациентов составил 40 и 41 лет, около 12,5% и 10% пациентов были в возрасте от 12 до 18 лет, около 7% и 9% пациентов были старше 65 лет, число женщин преобладало над мужчинами (~61% и 62%) в SYGMA 1 и 2, соответственно.

Исходные средние значения ОФВ1 были схожими до применения бронходилататора (~84%) и после применения бронходилататора (~96%) при проведении теста на скрининге, обратимость бронхообструкции составила ~15% во обоих исследованиях. Около 20% пациентов имели тяжелое обострение астмы в течение 12 месяцев до начала исследования. На исходном уровне течение астмы было неконтролируемым (средний балл ACQ-5 ~1,5), среднее количество ингаляций препаратов для купирования симптомов составляло около 1,4 в день во всех группах лечения. В целом, примерно 45% пациентов в анамнезе имели неконтролируемое заболевание на фоне приема бронходилататоров и 55% пациентов поддерживали контроль заболевания с помощью иГКС или АЛТР в обоих исследованиях.

Медиана приверженности поддерживающей терапии составила около 85% в SYGMA 1 (с электронными напоминаниями 2 раза в день) и около 68% в SYGMA 2 (без ежедневных напоминаний). Исследование SYGMA 1 показало, что применение будесонида + формотерола 200/6 кг в режиме «по требованию» превосходит по эффективности тербуталин, применяемый в таком же режиме, по показателю WCAW (Таблица 4-3). Дополнительный анализ первичной конечной точки WCAW не подтвердил наличие не меньшей эффективности будесонида + формотерола 200/6 в режиме «по требованию» по сравнению с ежедневным приемом будесонида и тербуталина «по требованию» в отношении контроля симптомов астмы (нижняя граница 2-стороннего 95% ДИ ≥ 0,8 для не меньшей эффективности).

**Таблица 4-3.** Процент (%) недель хорошо контролируемой астмы (WCAW) в течение 52-недельного периода терапии1 (SIGMA 1).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа** | **N** | **Средний % WCAW2 на пациента** | **Сравнение будесонида+формотерола с контрольной группой** | | |
| **OR** | **95% ДИ** | **Р-значение** |
| Будесонид + формотерол 200/6 мкг «по требованию» | 1269 | 34,4 |  |  |  |
| Тербуталин 0,4 мг «по требованию» | 1272 | 31,1 | 1,14 | (1,00; 1,30) | 0,046 |
| Будесонид 200 мкг 2 р/д + тербуталин 0,4 мг «по требованию» | 1279 | 44,4 | 0,64 | (0,57; 0,73) | НП |
| **Примечание:**  1 Метод логистической регрессии повторных измерений.  2 WCAW – неделя хорошо контролируемой астмы (well-controlled asthma week).  OR (odds ratio) – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НП – неприменимо. | | | | | |

В исследовании SYGMA 2 будесонид + формотерол 200/6 мкг при применении в режиме «по требованию» был сопоставим по эффективности с ежедневным приемом поддерживающей дозы будесонида 2 раза в день в сочетании с тербуталином «по требованию» по показателю частоты тяжелых обострений (OR 0,97; 95% ДИ: 0,78; 1,20; верхняя граница 2-стороннего 95% ДИ <1,20 для не меньшей эффективности). Профилактика тяжелых обострений была достигнута с 75% снижением медианы стероидной нагрузки и без необходимости соблюдения поддерживающей терапии ингаляционными кортикостероидами.

**Таблица 4-4.** Тяжелые обострения астмы в течение периода терапии – популяция полного набора данных (SIGMA 2).

| **Группа** | **N** | **Число тяжелых обострений1** | **Обострений/год** | | **Сравнение будесонида+формотерола с контрольной группой** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Частота** | **95% ДИ** | **RR** | **95% ДИ** |
| Будесонид + формотерол «по требованию» | 2084 | 217 | 0,11 | (0,10; 0,13) |  |  |
| Будесонид + тербуталин «по требованию» | 2083 | 221 | 0,12 | (0,10; 0,14) | 0,97 | (0,78; 1,20)2 |
| **Примечание:**  1Обострение определяется как ухудшение течения астмы, требующее любого из следующих действий: применение системных ГКС в течение как минимум 3 дней, госпитализация, или обращение за неотложной помощью из-за астмы, требующее системных ГКС.  2 Определение р-значения неприменимо.  RR (rate ratio) – отношение долей. | | | | | | |

Исследование SYGMA 1 показало, что применение будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» обеспечивает клинически значимое снижение годовой частоты тяжелых обострений астмы на 64% по сравнению с тербуталином в режиме «по требованию»: 0,07 (95% ДИ: 0,06; 0,09) и 0,20 (95% ДИ: 0,16; 0,24), соответственно (отношение долей 0,36 [95% ДИ: 0,27; 0,49]). Снижение годовой частоты обострений умеренной и тяжелой степени тяжести (60%) соответствовало снижению частоты тяжелых обострений: 0,14 (95% ДИ: 0,12; 0,17) и 0,36 (95% ДИ: 0,31; 0,42), соответственно (отношение долей 0,40 [95% ДИ: 0,32; 0,49]).

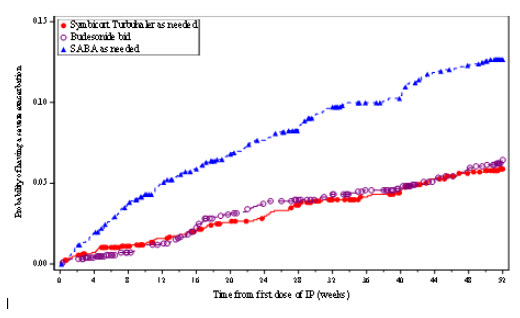
Годовая частота тяжелых обострений была аналогична для будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» и поддерживающей терапии будесонидом 2 раза в день: 0,07 (95% ДИ: 0,06; 0,09) и 0,09 (95% ДИ: 0,07; 0,11), соответственно (отношение долей 0,83 [95% ДИ: 0,59; 1,16]).

Анализ времени до первого тяжелого обострения в исследовании SYGMA 1 показал, что применение будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» снижало риск возникновения тяжелого обострения в течение первого года терапии на 56% (HR = 0,44 [95% ДИ: 0,33; 0,58]) по сравнению с тербуталином.

Симбикорт® 160 мкг/4,5 мкг по требованию превосходил β2-адреномиметик короткого действия по требованию в отношении контроля над симптомами бронхиальной астмы, показано в среднем 34,4% и 31,1% недель с хорошим контролем бронхиальной астмы, соответственно, но был менее эффективен в сравнении с поддерживающей дозой будесонида (1 ингаляция 200 мкг/доза два раза в сутки) в сочетании с β2-адреномиметиком короткого действия по требованию, со средними показателями 34,4% и 44,4% недель с хорошим контролем бронхиальной астмы, соответственно.

По результатам обоих исследований показано, что вероятность тяжелого обострения в течение терапии будесонидом + формотеролом 200/6 мкг в режиме «по требованию» и поддерживающей терапии будесонидом 200 мкг 2 раза в день с тербуталином «по требованию» была сопоставима (Рисунки 4-8 и 4-9).

**Рисунок 4‑8.** Время до тяжелого обострения астмы (исследование SIGMA 1).



Время с момента первого введения препарата (недели)

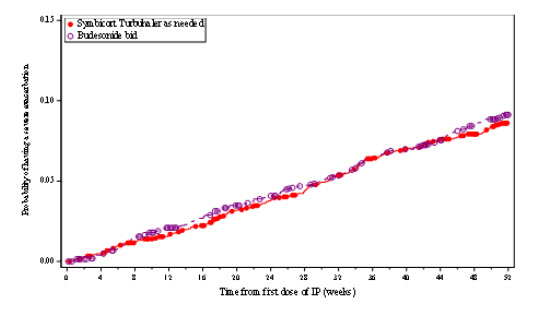
Вероятность тяжелого обострения

Симбикорт Турбухалер (по требованию)

Будесонид 2 р/д

КДБА по требованию

**Рисунок 4‑9.** Время до тяжелого обострения астмы (исследование SIGMA 2).



Симбикорт Турбухалер (по требованию)

Будесонид 2 р/д

Вероятность тяжелого обострения

Время с момента первого введения препарата (недели)

На фоне терапии будесонидом + формотеролом 200/6 мкг в режиме «по требованию» также достигалось снижение медианной нагрузки иГКС на 75–83% по сравнению с группами, принимавшими только поддерживающую терапию будесонидом 2 раза в день (SYGMA 1: 48,3 мкг/сут и 276,2 мкг/сут; SYGMA 2: 52,9 мкг/сут и 214,1 мкг/сут, соответственно).

В SYGMA 1 среднее общее количество ингаляций для купирования симптомов в день в периоде лечения составил 0,47 для группы будесонида + формотерола 200/6 мкг «по требованию», 0,58 для группы тербуталина «по требованию» и 0,39 для группы будесонида 2 раза в день. В исследовании SYGMA 2 среднее общее количество ингаляций для купирования симптомов в день в течение периода лечения составило 0,52 для будесонида + формотерола 200/6 мкг «по требованию» и 0,49 для группы, принимавшей будесонид. В обоих исследованиях пациенты не принимали препаратов для купирования симптомов большую часть дней (от 69% до 77% дней), а при их применении наиболее частое использование составляло 1-2 ингаляции в день.

В исследовании SYGMA 1 улучшение показателей функции легких по сравнению с исходным уровнем (среднее значение ОФВ1 до введения бронходилататора) было более выражено у пациентов, принимавших будесонид + формотерол 200/6 мкг в режиме «по требованию» по сравнению с пациентами, получавшими тербуталин «по требованию». В обоих исследованиях (SYGMA 1 и 2) динамика средних значений ОФВ1 для будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» несколько уступала поддерживающей терапией будесонидом в сочетании с тербуталином «по требованию» (для обоих сравнений средние различия составили от 30 до 55 мл).

В исследовании SYGMA 1, у пациентов, получавших будесонид + формотерол 200/6 мкг в режиме «по требованию», наблюдалось более выраженное улучшение контроля астмы и качества жизни, чем у пациентов, принимавших тербуталин «по требованию». Контроль астмы по ACQ-5 был на 0,15 баллов (95% ДИ: -0,20; -0,11) лучше в группе исследуемой терапии; качество жизни по AQLQ повысилось на 0,127 баллов (95% ДИ: 0,074; 0,181) больше, чем группе тербуталина. Однако в обоих исследованиях динамика по данным показателям несколько уступала таковой в группе пациентов, получавших будесонид в сочетании с тербуталином «по требованию». Так, динамика контроля астмы по ACQ-5 была меньше на 0,15 баллов (95% ДИ: 0,10; 0,20) и 0,11 баллов (95% ДИ: 0,07; 0,15) в SYGMA 1 и 2, соответственно. Изменение качества жизни по AQLQ незначительно уступало указанной группе сравнения на 0,102 баллов (95% ДИ: -0,155; -0,049) и 0,096 баллов (95% ДИ: -0,137; -0,054) в SYGMA 1 и 2, соответственно. Выявленные различия между группами по ACQ-5 и AQLQ не были клинически значимыми (не превышали минимальную клинически значимую разницу, равную ≥ 0,5 баллов) [5;16;17]. Данные результаты наблюдались в условиях клинического исследования со значительно более высокой приверженностью поддерживающей терапии будесонидом, чем в реальной практике.

В исследованиях SYGMA улучшение функции легких относительно исходного уровня (средний пребронходилатационный ОФВ1) было статистически значимо больше у пациентов, получавших Симбикорт® для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием, по сравнению с пациентами, получавшими β2-адреномиметик короткого действия по требованию. Для обоих сравнений различия эффекта терапии были небольшими (приблизительно от 30 до 55 мл, что соответствует приблизительно 2% от исходного среднего показателя).

В исследованиях не выявлено проблем с безопасностью применения будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию». Безопасность терапии была в целом сопоставима между исследуемыми группами [5;16;17].

**4.2.1.1.2. Исследования применения будесонида + формотерола для купирования симптомов астмы и поддерживающей терапии (SMART режим, режим «единого ингалятора»)**

Эффективность применения будесонида + формотерола как противовоспалительного средства и поддерживающей терапии (SMART режим, режим «единого ингалятора») подтверждена в ходе 5 основных двойных слепых рандомизированных многоцентровых клинических исследований в параллельных группах: исследование 735 (COMPASS), исследование 734 (SMILE), исследование 673 (STAY), исследование 668 (STЕP) исследование 667 (STEAM). Обзор дизайнов исследований, характеристики популяции, а также основные результаты по первичным конечным точкам, приведены в Таблице 4-5.

В данных исследованиях сравнение проводилось с установленными методами лечения персистирующей астмы. В исследования были включены 12 076 пациентов, из них 4 447 были рандомизированы в группы лечения будесонидом + формотеролом для купирования симптомов и поддерживающей терапии, 1519 были подростками (в возрасте от 12 до 17 лет) и 842 пациента были пожилого возраста (в возрасте от 65 до 80 лет). Пациенты должны были иметь сохраняющиеся симптомы астмы, несмотря на ежедневное применение иГКС [5].

***Многоцентровое, 6-месячное, рандомизированное, двойное слепое с двойным маскированием клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков старше 12 лет с бронхиальной астмой (COMPASS) [18]***

В исследование были включены 3335 взрослых и подростков с астмой среднетяжелой степени тяжести, которые были рандомизированы (в соотношении 1:1:1) в группы терапии будесонидом + формотеролом 160/4,5 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) плюс дополнительные ингаляции по требованию, сальметерол + флутиказон 25/125 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) плюс тербуталин, или будесонид + формотерола 320/9 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) плюс тербуталин по требованию. Применение будесонида + формотерола в режиме «единого ингалятора» способствовало статистически и клинически значимому снижению частоты тяжелых обострений астмы и увеличению времени до первого события по сравнению с фиксированными дозами сальметерола + флутиказона и будесонида + формотерола в удвоенной дозе (p = 0,0034 и р = 0,023 соответственно; лог-ранговый тест) [5; 18].

Частота обострений составила 19, 16 и 12 событий/100 пациентов для сальметерола + флутиказона, поддерживающей терапии будесонидом + формотеролом и будесонида + формотерола в режиме «единого ингалятора», соответственно. Частота обострений была ниже для исследуемого режима на 39% по сравнению с фиксированной дозой сальметерола + флутиказона (RR = 0,61 [95% ДИ: 0,49; 0,76], p < 0,001) и на 28% по сравнению с поддерживающей терапией будесонидом + формотеролом в сочетании с тербуталином для купирования симптомов (RR = 0,72 [95% ДИ: 0,57; 0,90], р = 0,0048) [18].

В группе будесонида + формотерола в режиме «единого ингалятора» наблюдалась более выраженная положительная динамика по контролю симптомов астмы, функции легких и применению препаратов для купирования симптомов по сравнению с поддерживающим режимом будесонида + формотерола на том же дозовом уровне. Данные результаты достигались со снижением общей лекарственной нагрузки, включая сокращение приема ГКС и количества ингаляций для купирования симптомов (см. Таблица 4-6) [5; 18].

***Международное, многоцентровое, 12-месячное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков старше 12 лет с бронхиальной астмой (SMILE) [19]***

Исследование проведено с участием 3 394 пациентов (в возрасте 12 лет и старше) в 289 центрах (в 20 странах), которые были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы поддерживающей терапии будесонидом + формотеролом 160/4,5 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) в сочетании с одним из трех альтернативных препаратов для купирования симптомов заболевания: тербуталин (0,4 мг), формотерол (4,5 мкг) или будесонид + формотерол (160/4,5 мкг) [19].

Терапия будесонидом + формотеролом 160/4,5 мкг в режиме «единого ингалятора» была более эффективна при оценке времени до первого обострения по сравнению с поддерживающей терапией будесонидом + формотеролом в сочетании с формотеролом (p = 0,0048; логарифмический критерий) или тербуталином (p < 0,0001) «по требованию». Применение формотерола «по требованию», в свою очередь, было более эффективно, чем тербуталин, в отношении времени наступления первого тяжелого обострения астмы (p = 0,0051). Частота тяжелых обострений составила 37%, 29% и 19% на 100 пациентов в год, получавших в режиме «по требованию» тербуталин, формотерол и будесонида + формотерол, соответственно. Частота тяжелых обострений в группе SMART терапии снизилась на 33% (RR = 0,67 [95% ДИ: 0,56; 0,80], p < 0,0001) и 48% (RR = 0,52 [95% ДИ: 0,44; 0,62], р < 0,0001) по сравнению с формотеролом и тербуталином, применяемых для купирования симптомов, соответственно. Применение формотерола при оценке по данному показателю было эффективнее тербуталина (RR = 0,78 [95% ДИ: 0,67; 0,91], p=0,0012).

Количество дней контролируемой астмы увеличилось в одинаковой степени во всех группах лечения. По сравнению с обоими препаратами сравнения, при SMART-терапии будесонидом + формотеролом 160/4,5 мкг наблюдалось статистические значимое улучшение контроля симптомов, функции легких и снижение приема терапии «по требованию», в то время как сравнительный анализ эффекта формотерола и тербуталина не выявил значимой разницы между группами по большинству вторичных конечных точек (за исключением динамики ОФВ1, р = 0,043) (см. Таблица 4-6) [19].

***Международное, многоцентровое, 12-месячное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах у взрослых (включая пожилых) и детей от 4 лет с бронхиальной астмой (STAY) [20]***

Популяцию исследования составили 2 760 пациентов всех возрастных категорий (в возрасте от 4 до 80 лет) в 246 центрах (в 22 странах) с бронхиальной астмой, которые получали средние или высокие поддерживающие дозы иГКС (взрослые), или 200-500 мкг/сут (дети) [20]. Пациенты были рандомизированы в равном соотношении в группы поддерживающей терапии будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) в сочетании с тербуталином 0,4 мг по требованию, с будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (режим «единого ингалятора»), или будесонид 320 мкг 2 раза в день в сочетании с тербуталином 0,4 мкг. Дети получали половину поддерживающей дозы один раз в сутки на ночь. В рандомизацию была включена стратификация по возрасту 8:1 (взрослые: дети).

Применение будесонида + формотерола в режиме «единого ингалятора» увеличивало время до первого обострения (p = 0,001). По сравнению с группой поддерживающей терапии будесонидом + формотеролом в той же дозе в сочетании с тербуталином «по требованию», а также по сравнению с 2-кратно повышенной поддерживающей дозой будесонида с тербуталином «по требованию», риск обострения астмы был снижен на 45–47%: HR для каждого сравнения 0,55 [95% ДИ: 0,44; 0,67] и 0,53 [95% ДИ: 0,43; 0,65], соответственно. Также было увеличено время до первого и последующих обострений, требующих медицинского вмешательства (р<0,001). SMART – терапия будесонидом + формотеролом более эффективно улучшала показатели функции легких (ОФВ1, значения утреннего и вечернего ПСВ) по сравнению с обоими группами (p < 0,001 для всех сравнений).

В целом, по большинству вторичных показателей эффективности показано преимущество в пользу исследуемой терапии, за исключением оценки дневных симптомов, количества бессимптомных дней, дней полного контроля астмы и дней без применения препаратов для купирования симптомов, по которым динамика существенно не отличалась от группы терапии будесонидом + формотеролом в сочетании с тербуталином [20].

***Международное, многоцентровое, 12-месячное, рандомизированное, двойное слепое с двойным маскированием клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков старше 12 лет с бронхиальной астмой (STEP) [21]***

В исследование были включены 1 890 пациентов в возрасте от 12 до 80 лет с бронхиальной астмой среднетяжелого течения (83% пациентов имели тяжелую степень тяжести астмы) [21]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы терапии будесонидом 160 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) в сочетании с тербуталином 0,4 мг по требованию или поддерживающей терапии будесонидом + формотеролом 160/4,5 мкг (2 ингаляции один раз в день) с дополнительными ингаляциями будесонида + формотерола 160/4,5 мкг по мере необходимости.

Время до первого тяжелого обострения астмы было продлено в группе терапии «единым ингалятором» будесонида + формотерола (p < 0,001) по сравнению с более высокой поддерживающей дозой будесонида. В исследуемой группе риск тяжелого обострения был на 39% ниже, чем в группе поддерживающей терапии будесонидом в удвоенной дозе (р < 0,001), ниже частота тяжелых обострений на 45% (р < 0,001) и применения препаратов для купирования симптомов (0,90 против 1,42 ингаляций/день; р < 0,001). Снижение лекарственной нагрузки у пациентов на SMART-терапии включало также более низкую суточную дозу иГКС, по сравнению с группой контроля (466 мкг/день против 640 мкг/день) и увеличение количества дней без дополнительных ингаляций (на 31 день больше) на пациенто-лет [21].

***Международное, многоцентровое, 6-месячное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков с бронхиальной астмой (STEAM) [22]***

В исследование были рандомизированы 697 пациентов в возрасте от 11 до 79 лет с бронхиальной астмой легкой и умеренной степени тяжести [22]. Пациенты в соотношении 1:1 были распределены в группу терапии будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 1 раз в день) плюс дополнительные ингаляции по требованию, или в группу терапии будесонидом 160 мкг (2 ингаляции 1 раз в день) в сочетании с тербуталином 0,4 мг по требованию. Основным показателем эффективности была утренняя ПСВ.

У пациентов, получавших будесонид + формотерол, наблюдалась более выраженная динамика утренней ПСВ, чем у пациентов, получавших будесонид и тербуталин (34,5 л/мин против 9,5 л/мин, соответственно; р < 0,001). Риск тяжелого обострения астмы был на 54% ниже в группе будесонид + формотерол, чем в группе сравнения (р = 0,0011). Эффективность комбинации будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора» достигалась при меньшей медикаментозной и стероидной нагрузке, чем в группе будесонида и тербуталина (средняя доза иГКС 240 мкг/сут против 320 мкг/сут, соответственно). Продолжительность лечения пероральными ГКС была на 77% меньше в исследуемой группе, чем в группе сравнения [22].

По результатам 3 исследований (STAY, STEP, STEAM), частота обострений снизилась на 45-54% по сравнению с другими режимами. Уменьшение выраженности симптомов и применения терапии «по требованию», улучшение функции легких были более значительны, по сравнению со всеми другими группами. Не наблюдалось отличий между группами по выраженности симптомов, применению терапии для их купирования, снижению утреннего и вечернего ПСВ в периоды тяжелых обострений, что указывает на то, что тяжесть обострений у пациентов, получавших будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора» была сопоставима с таковой в других группах лечения [5].

По данным всех 5 исследований, пациенты, получавшие будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора», не использовали ингаляции для купирования симптомов в среднем 57% дней лечения, 87% дней лечения использовали 0–2 ингаляции, 99% дней лечения – 0–6 дней ингаляций. Не наблюдалось признаков развития толерантности к лечению. Не выявлено новых проблем безопасности терапии при анализе профиля нежелательных явлений и известных классовых эффектов ГКС и β2-агонистов [5].

**Таблица 4-5.** Резюме основных клинических исследований будесонида + формотерола в режиме «единого ингалятора» (SMART-режим) – Исходные характеристики, доза и влияние на тяжелые обострения в двойных слепых долгосрочных исследованиях.

| **Название КИ** | **COMPASS1** | | **SMILE** | | | **STAY** | | | **STEP** | | **STEAM** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группа лечения** | **Симб +**  **Симб** | **Симб +**  **тербут** | **Симб +**  **Симб** | **Симб +**  **формот** | **Симб +**  **тербут** | **Симб +**  **Симб** | **Симб +**  **тербут** | **Будес +**  **тербут** | **Симб +**  **Симб** | **Будес +**  **тербут** | **Симб +**  **Симб** | **Будес +**  **тербут** |
| **N (рандомизир.)** | **1107** | **1105** | **1113** | **1140** | **1141** | **925** | **909** | **926** | **947** | **943** | **355** | **342** |
| Длительность исследования (мес.) | 6 | | 12 | | | 12 | | | 12 | | 6 | |
| Возраст (лет), среднее (диапазон) | 37,9 (11-83) | | 42 (12-89) | | | 36 (4-79) | | | 43 (11-80) | | 38 (11-79) | |
| Пол, муж/ жен | 1411/1924 | | 1345/2049 | | | 1231/1529 | | | 798/ 1092 | | 270/427 | |
| Раса | 2329 европеоид  33 негроид  424 монголоид  549 другие | | 2689 европеоид  12 негроид  645 монголоид  48 другие | | | 2130 европеоид  29 негроид  455 монголоид  146 другие | | | 1751 европеоид  9 негроид  13 монголоид  117 другие | | 361 европеоид  3 негроид  332 монголоид  1 другие | |
| **Исходные характеристики астмы** | | | | | | | | | | | | |
| ОФВ1 (%) | 72 | 73 | 72 | 72 | 72 | 73 | 73 | 73 | 70 | 70 | 75 | 75 |
| Обратимость бронхиальной обструкции (%) | 24 | 25 | 24 | 24 | 24 | 21 | 21 | 21 | 24 | 24 | 17 | 17 |
| Доза ГКС (мкг/сут) | 740 | 750 | 757 | 758 | 751 | 619 | 598 | 620 | 744 | 748 | 353 | 343 |
| ДДБА (%) | 45 | 46 | 59 | 58 | 59 | 28 | 28 | 27 | 44 | 43 | 22 | 18 |
| **Суточный прием ГКС/ ДДБА в период терапии** | | | | | | | | | | | | |
| Поддерживающая доза (мкг) | 320/9 | 640/18 | 320/9 | 320/9 | 320/9 | 160/9 | 160/9 | 640/0 | 320/9 | 640/0 | 160/9 | 320/0 |
| Среднее количество ингаляций «по требованию» | 1,02 | 1,05 | 1,02 | 1,23 | 1,26 | 1,00 | 1,20 | 1,44 | 0,91 | 1,42 | 1,03 | 1,46 |
| Средняя общая доза (мкг) | 483/13,6 | 640/18 | 483/13,6 | 320/14,5 | 320/9 | 240/13,5 | 160/9 | 640/0 | 466/13 | 640/0 | 242/16,7 | 320/0 |
| **Частота тяжелых обострений (кроме обострений из-за снижения ПСВ)** | | | | | | | | | | | | |
| Доля пациентов с обострениями (%) | 9 | 11 | 13 | 17 | 22 | 11 | 21 | 19 | 14 | 22 | 3 | 11 |
| Количество тяжелых обострений | 125 | 173 | 194 | 296 | 377 | 160 | 330 | 294 | 197 | 349 | 14 | 57 |
| Количество обострений на пациенто-лет | 0,23 | 0,32 | 0,19 | 0,29 | 0,37 | 0,19 | 0,40 | 0,35 | 0,23 | 0,42 | 0,08 | 0,35 |
| Риск первого тяжелого обострения астмы | Снижение HR времени до первого тяжелого обострения на 26% (р = 0,026) | | Снижение HR времени до обострения на 27% (р = 0,0038) по сравнению с симб + форм и на 45% (р < 0,001) по сравнению с симб + тербут | | | Снижение HR времени до обострения на 50% (р < 0,001) по сравнению с симб + тербут и на 45% (р < 0,001) по сравнению с будес + тербут | | | Снижение HR времени до обострения на 39% (р < 0,001) по сравнению с будес + тербут | | Снижение HR времени до обострения на 70% (р < 0,001) по сравнению с будес + тербут | |
| Количество дней приема системных ГКС | 694 | 1133 | 1295 | 2174 | 2930 | 1255 | 2918 | 2577 | 1776 | 3177 | 114 | 498 |
| **Примечание:**  1 В таблице не приведены данные по группе сравнения, получавшей сальметерол + флутиказон 25/125 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) и тербуталин по требованию.  КИ – клиническое исследование. | | | | | | | | | | | | |

**Таблица 4-6.** Обзор результатов основных исследований будесонида + формотерола в режиме «единого ингалятора» по вторичным конечным точкам.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследование** | **Группа терапии** | **N** | **Утр. ПСВ (л/мин), изменение от BL** | **Общая оценка симптомов (0-6)** | | **Кол-во ингаляций по требованию в день** | | **Доля ночей (%) с пробуждениями** | | **Комментарии** |
| **Исходное значение** | **EOT** | **Исходное значение** | **EOT** | **Исходное значение** | **EOT** |
| **7351** | Симб + симб | 1103 | 25,0 | 1,91 | 1,06 | 2,29 | 1,02 | 33,7 | 14,1 | Несмотря на более низкую дозу симб+ симб, по всем показателям получены сходные результаты |
| Симб + тербут | 1099 | 25,7 | 1,93 | 1,07 | 2,31 | 1,05 | 32,8 | 14,6 |
| **734** | Симб + симб | 1107 | 15,3 | 1,71 | 1,02 | 1,83 | 1,02 | 31,2 | 14,7 | Симб+симб по всем показателям статистически значимо превосходил обе группы сравнения |
| Симб + формот | 1137 | 10,6 | 1,70 | 1,13 | 1,90 | 1,23 | 28,0 | 15,4 |
| Симб + тербут | 1138 | 7,9 | 1,74 | 1,14 | 1,91 | 1,26 | 30,3 | 17,0 |
| **673** | Симб + симб | 922 | 29,9 | 1,48 | 0,79 | 2,45 | 1,01 | 21,8 | 8,6 | Симб+симб по всем показателям статистически значимо превосходил обе группы сравнения |
| Симб + тербут | 906 | 22,0 | 1,44 | 0,86 | 2,41 | 1,21 | 20,2 | 11,9 |
| Будес + тербут | 925 | 13,0 | 1,50 | 1,01 | 2,41 | 1,46 | 20,6 | 12,4 |
| **668** | Симб + симб | 947 | 34,2 | 1,84 | 1,08 | 1,85 | 0,90 | 22,6 | 9,4 | Симб+симб по всем показателям статистически значимо превосходил будесонид |
| Будес + тербут | 943 | 13,9 | 1,90 | 1,32 | 1,99 | 1,42 | 23,5 | 13,0 |
| **667** | Симб + симб | 354 | 34,5 | 1,25 | 0,73 | 1,64 | 1,04 | 13,3 | 6,5 | Симб+симб по всем показателям, кроме пробуждений, статистически значимо превосходил будесонид |
| Будес + тербут | 342 | 9,5 | 1,33 | 0,94 | 1,77 | 1,48 | 18,6 | 10,7 |
| **Примечание:**  1 В таблице не приведены данные по группе сравнения, получавшей сальметерол + флутиказон 25/125 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) и тербуталин по требованию.  BL – baseline (исходное значение); EOT – end of treatment (завершение терапии). | | | | | | | | | | |

**4.2.1.1.3. Исследования применения будесонида + формотерола для поддерживающей терапии бронхиальной астмы**

**Будесонид + формотерол в лекарственной форме порошок для ингаляций дозированный (Симбикорт® Турбухалер®)**

Эффективность и безопасность препарата Симбикорт® Турбухалер® для поддерживающей терапии астмы оценивалась в 7 рандомизированных, двойных слепых, с двойным маскированием активно-контролируемых исследованиях в параллельных группах [23]. Во всех группах терапии этих исследований для купирования симптомов использовались КДБА. Было проведено 6 исследований продолжительностью 12 недель с применением препарата в дозах 100/6 мкг и 200/6 мкг, исследование с применением дозы 400/12 мкг проводилось в течение 24 недель (12 недель эффективности для оценки эффективности и дополнительные 12 недель для оценки безопасности). В общей сложности, в ходе проведенных исследований были получены данные об эффективности и безопасности комбинации будесонида+формотерола у 3 340 пациентов с бронхиальной астмой легкой, средней и тяжелой степени тяжести (2 411 взрослых, 128 подростков, 801 детей в возрасте от 4 до 11 лет); из них 1704 человека получали лечение препаратом Симбикорт® Турбухалер® [23].

**Симбикорт® Турбухалер® (будесонид + формотерол) в дозах 100/6 мкг и 200/6 мкг**

Максимальную рекомендованную поддерживающую дозу будесонида + формотерола 200/6 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) сравнивали с соответствующими дозами свободной комбинации будесонида 200 мкг и формотерола 6 мкг, доставляемых с помощью устройства Турбухалер®, по 2 ингаляции 2 раза в день, и будесонида 200 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) у взрослых с астмой средней степени тяжести (средний ОФВ1 73,8% от должного, обратимость бронхообструкции 22,5%). В Таблице 4-7 подробно описаны результаты эффективности после 12 недели лечения.

**Таблица 4-7.** Средние значения показателей эффективности фиксированной комбинации будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) 200/6 мкг, будесонида 200 мкг и свободной комбинации будесонида и формотерола в эквивалентных дозах через 12 недель терапии.

| **Показатель** | **Симбикорт**® | **Будесонид** | **Будесонид + формотерол** | **Значение р** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Симбикорт**® **и будесонид** | **Симбикорт**® **и будесонид + формотерол** |
| Изменение утреннего ПСВ (л/мин) | 35,7 | 0,2 | 32 | < 0,0001 | > 0,05 |
| Изменение вечернего ПСВ (л/мин) | 24,8 | -3,7 | 22,3 | < 0,0001 | > 0,05 |
| ОФВ1 (л) | 2,47 | 2,35 | 2,50 | 0,0128 | > 0,05 |
| Общая оценка симптомов (баллы, 0-6) | 0,75 | 1,08 | 0,84 | 0,0002 | > 0,05 |
| Ночные пробуждения (% пациентов) | 8,31 | 10,94 | 11,09 | > 0,05 | > 0,05 |
| Бессимптомные дни (% дней) | 57,16 | 40,15 | 54,43 | < 0,0001 | > 0,05 |
| Применение препаратов для купирования симптомов (ингаляций/24 ч) | -0,99 | -0,44 | -1,13 | 0,006 | > 0,05 |

Таким образом, применение фиксированной комбинации будесонида + формотерола в дозе 200/6 мкг 2 раза в день более эффективно в терапии астмы, чем будесонид в соответствующей дозе [23].

В исследовании у взрослых пациентов с астмой легкой степени тяжести (средний ОФВ1 81,7% от должного, обратимость бронхообструкции 22,2%) проводилась сравнительная оценка применения фиксированной комбинации будесонида + формотерола в дозе 100/6 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) с будесонидом в дозе 200 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) [23]. Препараты дозировались с помощью устройства Турбухалер®. Оценка эффективности проводилась через 12 недель.

**Таблица 4-8.** Средние значения показателей эффективности фиксированной комбинации будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) 100/6 мкг и будесонида 200 мкг через 12 недель терапии.

| **Показатель** | **Симбикорт**® | **Будесонид** | **Значение р** |
| --- | --- | --- | --- |
| Изменение утреннего ПСВ (л/мин) | 16,47 | 7,32 | 0,02 |
| Изменение вечернего ПСВ (л/мин) | 13,65 | 4,16 | < 0,001 |
| ОФВ1 (л) | 2,63 | 2,64 | > 0,05 |
| Общая оценка симптомов (баллы, 0-6) | 0,84 | 0,94 | > 0,05 |
| Ночные пробуждения (% пациентов) | 11,57 | 13,82 | > 0,05 |
| Бессимптомные дни (% дней) | 55,31 | 48,86 | 0,007 |
| Применение препаратов для купирования симптомов (ингаляций/24 ч) | -0,33 | -0,14 | 0,025 |

Таким образом, наблюдалось более выраженное улучшение функции легких и симптомов астмы на фоне терапии фиксированной комбинацией будесонида + формотерола в дозе 100/ мкг, чем монотерапией будесонидом в дозе 200 мкг [23].

**Симбикорт® Турбухалер® (будесонид + формотерол) в дозе 400/12 мкг**

В исследовании с участием преимущественно взрослых пациентов (< 3% пациентов были подростками) с астмой умеренной и тяжелой степени тяжести (среднее значение исходного ОФВ1 66% от должного, обратимость бронхообструкции 28%) эффективность терапии будесонидом + формотеролом 400/12 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) сравнивали с соответствующими дозами свободной комбинации формотерола 12 мкг и будесонида 400 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) и монотерапией будесонидом 400 мкг (2 ингаляции 2 раза в день). Все препараты дозировались с помощью устройства Турбухалер®. Оценка эффективности проводилась через 12 недель.

**Таблица 4-9.** Средние оценки показателей эффективности фиксированной комбинации будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) 400/12 мкг, будесонида 400 мкг и свободной комбинации будесонида и формотерола в эквивалентных дозах через 12 недель терапии.

| **Показатель** | **Симбикорт**® | **Будесонид** | **Будесонид+ формотерол** | **Значение р** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Симбикорт**® **и будесонид** | **Симбикорт**® **и будесонид+ формотерол** |
| Изменение утреннего ПСВ (л/мин) | 37,4 | 4,5 | 36,2 | < 0,001 | > 0,05 |
| Изменение вечернего ПСВ (л/мин) | 30,7 | -0,1 | 31,3 | < 0,001 | > 0,05 |
| ОФВ1 (л) | 0,303 | 0,143 | 0,280 | < 0,001 | > 0,05 |
| Общая оценка симптомов (баллы, 0-6) | -0,62 | -0,36 | -0,66 | 0,0051 | > 0,05 |
| Оценка дневных симптомов (баллы, 0-3) | -0,39 | -0,19 | -0,43 | < 0,001 | > 0,05 |
| Оценка ночных симптомов (баллы, 0-3) | -0,23 | -0,18 | -0,23 | > 0,05 | > 0,05 |
| Ночные пробуждения (% пациентов) | -14,4 | -11,8 | -13,1 | > 0,05 | > 0,05 |
| Бессимптомные дни (% дней) | 31,2 | 15,6 | 32,2 | < 0,001 | > 0,05 |
| Применение препаратов для купирования симптомов (ингаляций/24 ч) | -1,08 | -0,50 | -1,20 | < 0,001 | > 0,05 |

При применении 2 раза в день Симбикорт® Турбухалер® в дозировке 400/12 мкг является более эффективным терапевтическим средством по оценке большинства клинических конечных точек, чем соответствующая доза будесонида.

**Будесонид + формотерол в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный (Симбикорт® Рапихалер®)**

***Международное, многоцентровое, 12-недельное, рандомизированное, двойное слепое с двойным маскированием клиническое исследование в параллельных группах у взрослых с бронхиальной астмой (SD-039-0665) [24]***

В исследование были включены 617 пациентов с астмой средней степени тяжести, с недостаточным контролем симптомов заболевания на фоне поддерживающей терапии иГКС в дозе 200-500 мкг/сут [24]. После 2-недельного вводного периода, в течение которого пациенты получали будесонид 200 мкг (1 ингаляция в день), пациенты были распределены в соотношении 1:1:1 по группам терапии будесонидом + формотеролом (Симбикорт® Турбухалер®) 80/4,5 мкг (2 ингаляции 1 раз в день) (n = 202), будесонидом + формотеролом (Симбикорт® Турбухалер®) 80/4,5 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) (n = 208), или будесонид 200 мкг (1 ингаляция 1 раз в день) (n = 207). Доставленные дозы будесонида были одинаковы между группами (отличия связаны с особенностями маркировки). Первичным показателем эффективности была динамика утреннего ПСВ через 12 недель терапии; вторичные показатели включали изменение вечернего ПСВ, динамику ОФВ1, общую оценку симптомов, частоту ночных пробуждений и применение препаратов для купирования симптомов.

В исследование были включены пациенты со средним значением ОФВ1 на исходном уровне 78,5%, средний возраст в трех группах был в диапазоне 43,9 – 45,8 лет. Динамика средней утренней ПСВ была сходной при однократном приеме будесонида + формотерола 80/4,5 мкг и приеме 2 раза в день (23,4 л/мин и 24,1 л/мин, соответственно), что для обоих сравнений было значимо выше, чем при использовании будесонида (5,5 л/мин; р < 0,001 для обоих сравнений). По остальным конечным точках, кроме частоты ночных пробуждений из-за астмы, также были получены статистически значимые отличия в пользу обоих режимов применения фиксированной комбинированной терапии (Таблица 4-10).

**Таблица 4-10.** Средние значения показателей эффективности фиксированной комбинации будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) 80/4,5 мкг и будесонида 200 мкг через 12 недель терапии.

| **Показатель** | **Симбикорт**® **80/4,5 мкг****2 ингаляции 1 р/д** | **Симбикорт**® **80/4,5 мкг****1 ингаляция 2 р/д** | **Будесонид 200 мкг 1 р/д** | **Значение р** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Симбикорт**® **2 инг. × 1 р/д и будесонид** | **Симбикорт**® **1 инг. × 2 р/д и будесонид** |
| Изменение утреннего ПСВ (л/мин) | 23,4 | 24,1 | 5,5 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Изменение вечернего ПСВ (л/мин) | 9,6 | 18,3 | -1,7 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Ночные пробуждения (среднее) | 11,3 | 9,9 | 12,0 | > 0,05 | > 0,05 |
| Бессимптомные дни (среднее) | 50,0 | 50,3 | 43,4 | < 0,05 | < 0,05 |
| Дни без препаратов для купирования симптомов (среднее) | 61,8 | 66,3 | 55,5 | < 0,05 | < 0,0001 |
| Дни с полным контролем симптомов (среднее) | 47,3 | 47,3 | 40,0 | < 0,01 | < 0,01 |

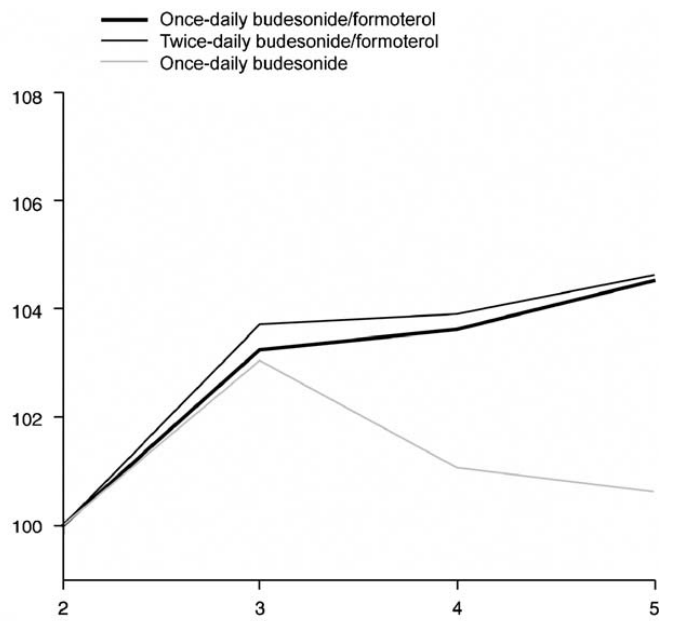
Увеличение средних значений ОФВ1 было также статистически значимо больше в группах комбинированного лечения, чем в группе монотерапии будесонидом, межгрупповое отличие относительных значений составило 3,8% [24].

**Рисунок 4-10.** Динамика ОФВ1 по группам лечения будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 1 раз в день), будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) и будесонидом 200 мкг (1 раз в день).

Симбикорт 80/4,5 мкг 2 инг 1 р/д

Симбикорт 80/4,5 мкг 1 инг 2 р/д

Будесонид 200мкг



Визит

% от исходного значения ОФВ1

***Многоцентровое, 12-недельное, рандомизированное, двойное слепое, с двойным маскированием, плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков 12 лет и старше с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести (SD-039-0716) [25]***

Целью исследования было сравнить эффективность и переносимость комбинации будесонида + формотерола с будесонидом (оба препарата доставлялись в виде аэрозольного ингалятора под давлением), сухим порошком формотерола (в устройстве Турбухалер®) и плацебо. Исследование было проведено в 56 клинических центрах в США.

В исследование были рандомизированы 480 пациентов в возрасте от 12 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести, получавшие иГКС в низких или средних дозах с ОФВ1 в пределах 60-90% от должного. По завершении 2-недельного вводного периода пациенты были распределены по группам терапии: будесонид + формотерол 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) (n = 123), будесонид 80 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) (n = 121), формотерол 4,5 мкг (2 ингаляции) (n = 114) или плацебо (n = 122). Первичными показателями эффективности являлись динамика утреннего ОФВ1 в конце лечения и изменение ОФВ1 в течение 12 часов после введения утренней дозы препарата.

Результаты исследования показали преимущество комбинированного лечения будесонидом + формотеролом по обоим первичным показателям эффективности по сравнению с обоими монорежимами и плацебо. Увеличение ОФВ1 от исходных значений через 12 недель терапии составило 0,37 л против 0,23 л, 0,17 л и 0,03 л в группах будесонида, формотерола и плацебо, соответственно (р < 0,005 для всех сравнений). После введения первой дозы, а также через 2 и 12 недель среднее увеличение 12-часового ОФВ1 было больше при применении будесонида + формотерола (0,41 л, 0,47 л и 0,50 л, соответственно) по сравнению с будесонидом (0,17 л, 0,30 л и 0,32 л) и плацебо (0,15 л, 0,12 л и 0,12 л) (р < 0,001 для всех сравнений).

Приблизительно в 2 раза меньше пациентов, получающих будесонид + формотерол соответствовал критериям исключения или отказался от участия в исследовании из-за ухудшения течения астмы по сравнению с формотеролом и плацебо. С группой монотерапии будесонидом существенных отличий не выявлено [25].

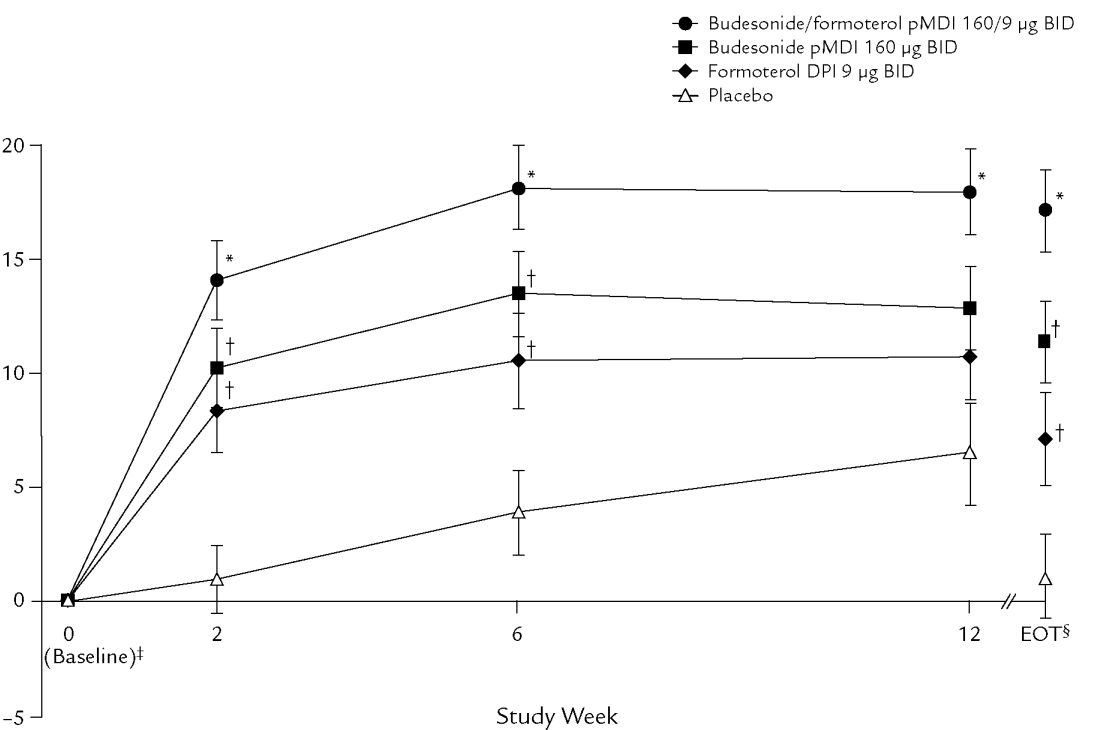
**Рисунок 4-11.** Динамика ОФВ1 по группам лечения будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день), будесонидом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день), формотеролом 9 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) и плацебо в течение исследования.

Будесонид + формотерол 160/9 мкг 2 р/д

Будесонид 160 мкг 2 р/д

Формотерол 9 мкг 2 р/д

Плацебо



Исходный уровень

Неделя

Изменение исходного значения ОФВ1 (л)

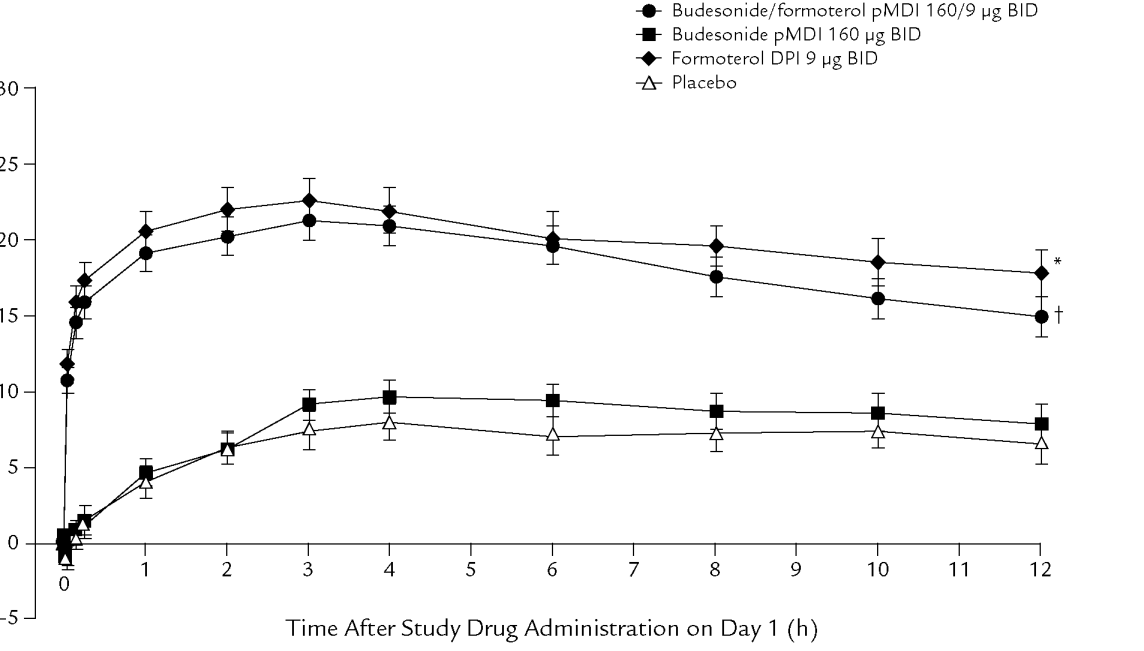
**Рисунок 4-12.** Динамика ОФВ1 по группам лечения будесонидом + формотеролом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день), будесонидом 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день), формотеролом 9 мкг (1 ингаляция 2 раза в день) и плацебо в течение 12 часов после первого ведения препарата в День 1.

Будесонид + формотерол 160/9 мкг 2 р/д

Будесонид 160 мкг 2 р/д

Формотерол 9 мкг 2 р/д

Плацебо



Время после первого введения препарата в День 1 (ч)

Изменение исходного значения ОФВ1 (л)

***Многоцентровое, 12-недельное, рандомизированное, двойное слепое, с двойным маскированием, плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков 12 лет и старше с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести (SD-039-0717) [26]***

Целью исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации будесонида + формотерола (Симбикорт®, дозированный аэрозольный ингалятор) с будесонидом, формотеролом, совместным применением будесонида и формотерола в отдельных ингаляторах и плацебо. Все продукты, кроме формотерола, вводились с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов, формотерол доставлялся с помощью дозированного ингалятора сухого порошка (Турбухалер®).

В исследование были включены 596 пациентов в возрасте от 12 лет с персистирующей астмой средней и тяжелой степени тяжести, ранее получавшие иГКС. После 2-недельного вводного периода (с приемом будесонида 80 мкг × 2 ингаляции 2 раза в день), пациенты были рандомизированы по группам терапии: будесонид + формотерол 160 мкг/4,5 мкг (2 ингаляции, 320 мкг/9 мкг), будесонид 160 мкг (2 ингаляции, 320 мкг) и формотерол 4,5 мкг (2 ингаляции, 9 мкг) в виде монопродуктов, будесонид 160 мкг (2 ингаляции, 320 мкг), формотерол 4,5 мкг (2 ингаляции, 9 мкг), или плацебо 2 раза в день. Первичными показателями эффективности были среднее изменение утреннего ОФВ1 и изменение ОФВ1 в течение 12 часов после введения утренней дозы препарата.

Средние изменения утреннего ОФВ1 в конце лечения были значительно выше при использовании фиксированной комбинации будесонида + формотерола по сравнению с будесонидом, формотеролом и плацебо. Эффект от применения комбинированной терапии в виде фиксированной комбинации и совместного применения монопродуктов был сопоставим (р > 0,05). Средние изменения ОФВ1 через 12 часов после введения препарата были значимо выше (р ≤ 0,001) при применении комбинации будесонид + формотерол в день 1, через 2 недели и 12 недель по сравнению с будесонидом и плацебо, и через 2 недели и в конце лечения по сравнению с формотеролом. Результаты оценки эффективности фиксированной комбинации будесонид + формотерол и совместного применения монопродуктов были сходными по всем показателям.

**Таблица 4-11.** Изменения средних значений ОФВ1 при применении фиксированной комбинации будесонид+формотерол, свободной комбинации монопродуктов, будесонида, формотерола и плацебо в течение 12 недель терапии.

| **Показатель** | **Будесонид+**  **формотерол** | **Будесонид** | **Формотерол** | **Будесонид и формотерол** | **Плацебо** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Изменение ОФВ1 через 12 недель (л) | 0,19 | 0,10 | -0,12 | 0,14 | –0,17 |
| Разница с будесонид + формотерол |  | 0,10 | 0,31 | 0,05 | 0,37 |
| Р-значение |  | ≤ 0,05 | ≤ 0,001 | > 0,05 | ≤ 0,001 |
| ОФВ1 в течение 12 часов, День 1 | 0,37 | 0,11 | 0,35 | 0,38 | 0,09 |
| Разница с будесонид + формотерол |  | 0,26 | 0,02 | –0,01 | 0,29 |
| Р-значение |  | ≤ 0,001 | > 0,05 | > 0,05 | ≤ 0,001 |
| 12 недель | 0,37 | 0,15 | 0,17 | 0,35 | –0,03 |
| Разница с будесонид + формотерол |  | 0,23 | 0,19 | 0,01 | 0,40 |
| Р-значение |  | ≤ 0,001 | ≤ 0,001 | > 0,05 | ≤ 0,001 |

***Международное, многоцентровое, 12-месячное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование в параллельных группах у взрослых и подростков 12 лет и старше с бронхиальной астмой легкой степени тяжести (OPTIMA) [27]***

Данное клиническое исследование было проведено в 198 центрах (17 странах) с участием 1970 пациентов с астмой легкой степени тяжести, из которых 698 пациентов, не получавших терапию ГКС, включены в группу А, и 1272 пациента, получавшие ГКС, включены в группу Б. После завершения 4-недельного вводного периода пациенты группы А были рандомизированы в группы терапии будесонидом 100 мкг 2 раза в день, 100 г будесонид + формотерол 100/4,5 мкг, или плацебо. 1272 пациентов группы Б были распределены в группы терапии будесонидом 100 мкг 2 раза в день, будесонид + формотерол 100/4,5 мкг, будесонид 200 мкг или будесонид + формотерол 200/4,5 мкг. Первичными конечными точками были время до первого тяжелого обострения астмы и дни плохо контролируемой астмы.

В группе А у пациентов, получавших монотерапию будесонидом, риск первого тяжелого обострения был на 60% ниже (отношение рисков, RR = 0,40 [95% ДИ: 0,27; 0,59]), а доля плохо контролируемых дней – на 48% ниже (RR = 0,52 [95% ДИ: 0,40; 0,67]), чем в группе плацебо. Частота обострений была также ниже у пациентов, получавших будесонид, чем в группе плацебо (RR = 0,38 [95% ДИ: 0,25; 0,57]). Аналогичные результаты достигнуты при оценке симптомов астмы, ночных пробуждений и частоты применения КДБА для купирования симптомов. При комбинированном лечении будесонидом и формотеролом отмечалось значимое увеличение утреннего ПСВ.

В группе Б, более высокая доза будесонида (200 мкг) ассоциировалась со снижением риска первого тяжелого обострения на 19% (RR = 0,81 [95% ДИ: 0,65; 1,01]) и количества дней плохо контролируемой астмы на 13% (RR = 0,87 [95% ДИ: 0,75; 1,01]).

При добавлении формотерола к лечению наблюдалось увеличение ОФВ1 и утренней ПСВ, снижение количества дней с симптомами астмы и применения КДБА. Добавление формотерола к более низкой дозе будесонида было более эффективно, чем удвоение дозы будесонида, снижало риск тяжелого обострения (RR = 0,71 [95% ДИ: 0,52; 0,96]) и количество дней с плохим контролем симптомов (RR = 0,81 [95% ДИ: 0,66; 0,99]).

**Таблица 4-11.** Оценка показателей эффективности в Группе А (пациенты, ранее не получавшие терапию иГКС).

| **Показатель** | **Плацебо** | **Будесонид 200 мкг** | **Будесонид 200 мкг + формотерол** | **Значение р** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Будесонид и плацебо** | **Будесонид+ формотерол и плацебо** |
| Изменение утреннего ПСВ (л/мин) | 1,79 | 4,04 | 5,87 | 0,0045 | 0,0001 |
| Изменение вечернего ПСВ (л/мин) | 8,66 | 15,12 | 31,81 | 0,12 | 0,0001 |
| % дней с симптомами | 29,4 | 23,1 | 21,5 | 0,0074 | 0,0007 |
| Применение КДБА/ день | 0,75 | 0,51 | 0,51 | 0,0008 | 0,0008 |
| Ночные пробуждения (%) | 7,0 | 2,5 | 3,1 | 0,0001 | 0,0001 |
| Частота обострений в год (%) | 0,77 | 0,29 | 0,34 | 0,0001 | 0,0001 |

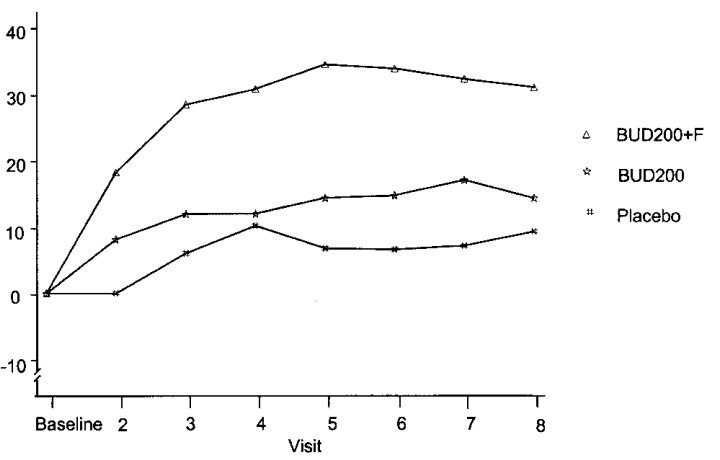
При сравнении эффективности будесонида 200 мкг и будесонида + формотерола 200/4,5 мкг в группе А статистически значимые отличия в пользу комбинированного лечения установлены для показателей функции легких ОФВ1 и утренней ПСВ (р-значения 0,023 и 0,0001, соответственно), тогда как по другим показателям эффективности группы были сопоставимы [25].

**Таблица 4-12.** Оценка показателей эффективности в Группе Б (пациенты, ранее получавшие терапию иГКС).

| **Показатель** | **Будесонид 200 мкг** | **Будесонид 200 мкг + формотерол** | **Будесонид 400 мкг** | **Будесонид 400 мкг + формотерол** | **Значение р** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Будесонид 400 мкг и 200 мкг** | **Формотерол и плацебо** | **Будесонид 200 мкг + формотерол и будесонид 400 мкг** |
| Изменение утреннего ПСВ (л/мин) | 0,27 | 2,55 | 0,90 | 4,13 | 0,022 | 0,0001 | 0,015 |
| Изменение вечернего ПСВ (л/мин) | 2,78 | 12,89 | 1,73 | 18,50 | 0,042 | 0,0001 | 0,0015 |
| % дней с симптомами | 32,8 | 27,4 | 29,7 | 25,1 | 0,017 | 0,0001 | 0,25 |
| Применение КДБА/ день | 0,89 | 0,66 | 0,75 | 0,63 | 0,052 | 0,0001 | 0,17 |
| Ночные пробуждения (%) | 6,0 | 5,4 | 6,0 | 4,5 | 0,45 | 0,061 | 0,43 |
| Частота обострений в год (%) | 0,92 | 0,56 | 0,96 | 0,36 | 0,069 | 0,0001 | 0,0001 |

**Рисунок 4-13.** Динамика средних значений утренней ПСВ (л/мин) в группе А (А) и группе Б (Б).

А.



Изменение утренней ПСВ (л/мин) дного значения ОФВ1

Будесонид 200 мкг + формотерол

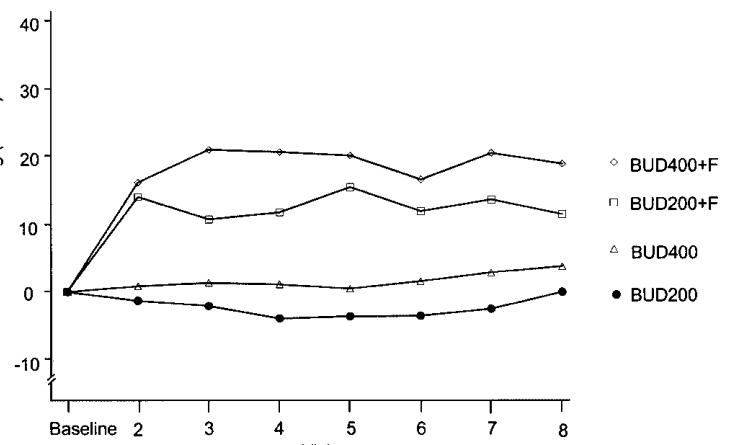
Будесонид 200 мкг

Плацебо

Исходный уровень

Визит

Б.



Изменение утренней ПСВ (л/мин) дного значения ОФВ1

Будесонид 400 мкг + формотерол

Будесонид 200 мкг + формотерол

Будесонид 400 мкг

Будесонид 200 мкг

Исходный уровень

Визит

**4.2.1.1.4. Исследования у детей**

Программа разработки оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® в педиатрической популяции включала 3 исследования в показании бронхиальная астма: 2 исследования II фазы (Chase 1 и Chase 2) и одно исследование III фазы (Chase 3). Сводная информация о дизайне исследований у детей приведена в Таблице 4-10.

**Таблица 4-13.** Обзор исследования комбинации будесонида + формотерола у детей с бронхиальной астмой (программа исследований Chase).

| **Исследование** | **D589GC00001 (Chase 1)** | **D589GC00002**  **(Chase 2)** | **D589GC00003**  **(Chase 3)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Количество пациентов (N)** | 304 | 54 | 279 |
| **Основные характеристики популяции** | Дети в возрасте 6-11 л с астмой с ПСВ ≥ 50%, ГКС 375-1000 мкг/сут | Дети в возрасте 6-11 л с астмой, будесонид 160 мкг 2 р/д | Дети в возрасте 6-11 л с астмой, низкие или высокие дозы иГКС/ иГКС+ДДБА, недостаточный контроль астмы на низкой дозе иГКС во вводном периоде |
| **Продолжительность исследования** | 6 недель | 4-8 недель | 12 недель |
| **Исследуемые группы** | Будесонид 80 мкг ×2 р/д  Плацебо ×2 р/д | Симбикорт 80/2,25 мкг ×2 р/д  Симбикорт 80/4,5 мкг ×2 р/д  Симбикорт 80/9 мкг ×2 р/д  Будесонид 80 мкг ×2 р/д/ плацебо  Будесонид 160 мкг/ формотерол 12 мкг | Симбикорт 80/2,25 мкг ×2 р/д  Симбикорт 80/4,5 мкг ×2 р/д  Будесонид 80 мкг ×2 р/д |
| **Первичные конечные точки эффективности** | Утреннее ПСВ | Среднее значение AUC ОФВ1 (0-12 часов) | ОФВ1 через 1 час после ингаляции |
| **Основные вторичные конечные точки эффективности** | Изменение ОФВ1, ФЖЕЛ, вечернее ПСВ, оценка симптомов астмы, время до первого события, связанного с астмой | Изменение ОФВ1 через 12 часов после ингаляции, максимальное значение ОФВ1 в течение 12 часов после ингаляции, время 15%-ного увеличения ОФВ1 после ингаляции, ФК показатели | Изменение ОФВ1, ФЖЕЛ и ПСВ через 15 мин и 1 час после ингаляции препарата, утреннее и вечернее ОФВ1 и ПСВ, оценка симптомов астмы, количество ночных пробуждений, оценка качества жизни по опроснику PAQLQ, время до первого обострения астмы |
| **Примечание:**  PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) - детская версия опросника качества жизни при астме. | | | |

***Исследование D589GC00001 (Chase 1): 6-недельное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование II фазы в параллельных группах***

Исследование проведено с целью сравнения эффективности и безопасности применения будесонида в дозе 160 мкг 2 раза в день, доставляемого с помощью дозированного ингалятора под давлением, с плацебо у детей в возрасте от 6 до 12 лет с бронхиальной астмой. В исследование включено 304 ребенка, средний возраст 9,0 (± 1,62) лет, большая часть субъектов были мужского пола (63,2%). Рандомизация по группам терапии проводилась в соотношении 1:1 [11; 12].

Пациенты, получавшие будесонид, имели значительно более выраженное увеличение утренней ПСВ через 6 недель терапии, по сравнению с группой плацебо; различие между группами составило 13,6 л/мин в пользу будесонида (95% ДИ: 7,5 – 13,7) (p < 0,0001). По изменению показателя ОФВ1 будесонид также превосходил плацебо (0,06 л против 0,0 л, 95% ДИ: 0,02 – 0,11, p = 0,047). Аналогичные результаты получены по всем остальным вторичным конечным точкам эффективности, кроме изменений ФЖЕЛ.

61 (40,1%) пациент в группе плацебо и 33 (21,7%) пациента в группе активного лечения имели события, связанные с астмой. Терапия будесонидом статистически значимо увеличивала время до наступления первого события по сравнению с плацебо (р = 0,0002) [12].

***Исследование D589GC00002 (Chase 2): многоцентровое, простое слепое, рандомизированное, 5-периодное перекрестное, плацебо- и активно-контролируемое исследование II фазы с однократным введением***

Исследование проведено с целью подбора дозформотерола 2,25 мкг, 4,5 мкг и 9 мкг, доставленного с помощью дозированного ингалятора под давлением Симбикорт® и аэрозольного ингалятора Форадил® (формотерол) 12 мкг для оценки бронхолитического эффекта и безопасности у детей в возрасте от 6 до 12 лет с астмой, получающих поддерживающую терапию будесонидом 160 мкг 2 раза в день. Рандомизация по группам терапии проводилась в соотношении 1:1:1:1:1 [11; 13].

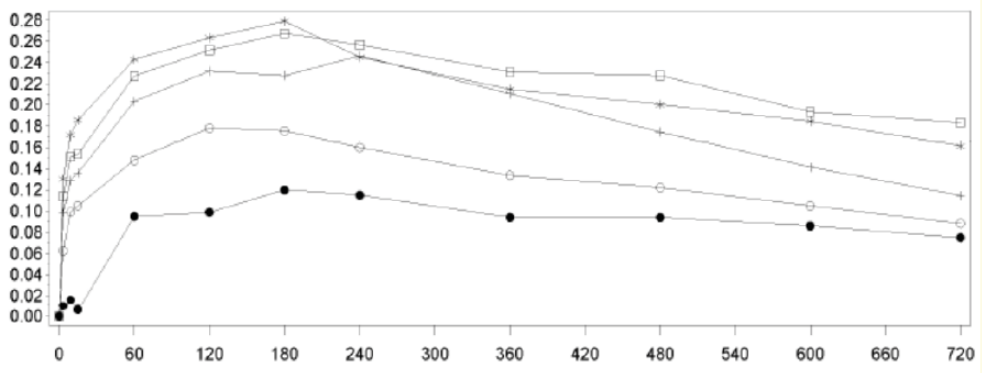
В исследование были включены 54 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст 9,2 ± 1,79 лет), 57,4% популяции были мужского пола. Пациенты имели длительный анамнез бронхиальной астмы (73,2 ± 39,16 мес) и получали поддерживающую терапию будесонидом в суточной дозе 160 мкг. В каждом периоде исследования пациенты получали однократную дозу ингаляционного формотерола 2,25 мкг, 4,5 мкг или 9,0 мкг в сочетании с будесонидом в составе препарата Симбикорт® или плацебо в сочетании с будесонидом, доставленным с помощью дозированного ингалятора под давлением. Группа активного контроля получала формотерол в составе дозированного аэрозоля Форадил 12 мкг в сочетании с будесонидом.

Средние значения AUC ОФВ1 в течение 12 часов после ингаляции формотерола в дозах 2, 25; 4,5 и 9 мкг (в составе дозированного ингалятора Симбикорт®) статистически значимо превосходили плацебо (р ≤ 0,0001). Дозы 4,5 и 9 мкг статистически значимо превосходили дозу 2,25 мкг по показателю AUC ОФВ1. Не выявлено значимых отличий между дозами 4,5 и 9 мкг.

**Рисунок 4-14.** Динамика средних значений ОФВ1 в течение 12 часов после ингаляции формотерола в дозах 2,25 мкг, 4,5 мкг и 9 мкг и плацебо в сочетании с 160 мкг будесонида.

* Будесонид 160 мкг Будесонид/формотерол 160/9 мкг
* Будесонид/формотерол 160/2,25 мкг

\* Будесонид/форадил 160/12 мкг + Будесонид/формотерол 160/4,5 мкг



Изменение средних значений ОФВ1 (л)

Время после ингаляции, мин

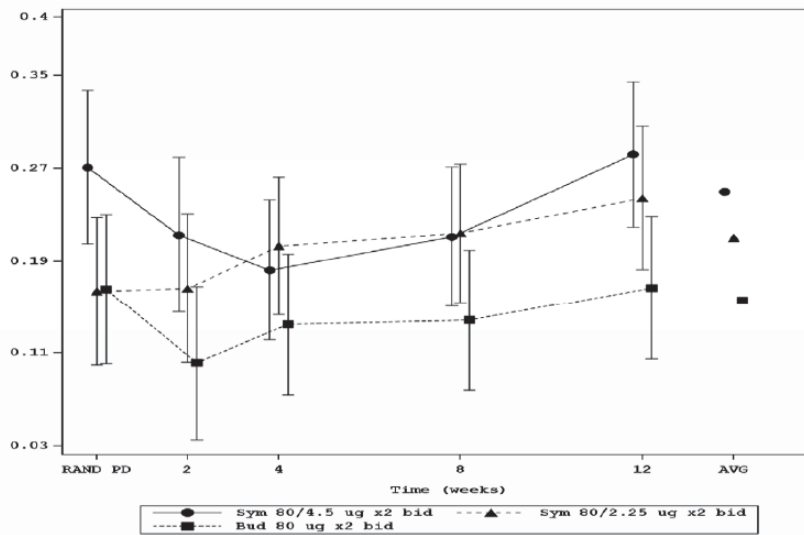
После ингаляции формотерола в дозах 4,5 и 9,0 мкг наблюдалось статистически значимое улучшение ОФВ1 через 12 часов после приема исследуемого препарата по сравнению с плацебо (p = 0,0092 и p<0,0001, соответственно). Эффект после введения дозы 2,25 мкг статистически не отличался от плацебо (p = 0,5509). Для максимального ОФВ1 в течение 12-часового периода оценки, все 3 дозы формотерола привели к значительно более высоким максимальным значениям ОФВ1 по сравнению с плацебо. При анализе доза-ответ показаны численные преимущества для дозы 9 мкг по сравнению с 4,5 мкг, а также превосходство доз формотерола 4,5 мкг и 9,0 мкг над дозой 2,25 мкг [11; 13].

***Исследование D589GC00003 (Chase 3): 12-недельное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, исследование в параллельных группах III фазы***

Исследование проведено с целью изучения эффективности и безопасности дозированного ингалятора под давлением Симбикорт® в дозировках 80/2,25 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) и 80/4,5 мкг (2 ингаляции 2 раза в день), по сравнению с будесонидом 80 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) у детей в возрасте от 6 до 12 лет с бронхиальной астмой [11; 13]. Рандомизация по группам терапии проводилась в соотношении 1:1:1.

В исследование были включены 279 детей, средний возраст 9 ± 1,5 лет, 59,5% пациентов были женского пола. Пациенты, получавшие Симбикорт® в дозировке 80/4,5 мкг, продемонстрировали более выраженное улучшение показателя ОФВ1 через 1 час после ингаляции препарата по сравнению с получавшими будесонид в дозе 160 мкг (различия между группами составили 0,12 л, р = 0,006). Для группы пациентов, получавших Симбикорт® в дозировке 80/2,25 мкг, показано численное преимущество по данному показателю, которое не было статистически значимым (р = 0,063).

**Рисунок 4-15.** Среднее изменение показателя ОФВ1 через 1 час после ингаляции.



Изменение средних значений ОФВ1 (л)

Продолжительность терапии, недели

- Симбикорт 80/4,5 мкг 2р/д

- Симбикорт 80/4,5 мкг 2р/д

- Будесонид 80 мкг 2 р/д

По большинству вторичных конечных точек наблюдались тенденции в пользу фиксированной комбинации в дозе 80/4,5 мкг и в меньшей степени – для дозы 80/2,25 мкг над будесонидом. Не наблюдалось статистически значимых отличий между группами при оценке симптомов астмы и качества жизни, хотя численные изменения показателей в группах комбинированного лечения были выше, чем в группе будесонида. Аналогично, не выявлено существенных различий между группами лечения по времени до первого обострения астмы или отмены терапии. Анализ эффективности по вторичным показателям проводился без корректировки на множественность сравнений и носил исследовательский характер.

**4.2.1.2. Исследования, проведенные для показания ХОБЛ**

Применение препаратов Симбикорт® Турбухалер® (200/6 мкг) и Симбикорт® Форте Турбухалеа® (400/12 мкг) в терапии пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести было изучено в двух 12-месячных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях в параллельных группах (0629 и 0670), проведенных с целью сравнительной оценки эффективности и безопасности фиксированной комбинации в дозе 200/6 мкг (2 ингаляции 2 раза в день) с плацебо и с монокомпонентами (будесонид 200 мкг 2 ингаляции 2 раза в день или формотерол 6 мкг 2 ингаляции 2 раза в день) [5].

В обоих исследованиях на фоне приема препарата Симбикорт® Турбухалер® наблюдалось значительное снижение частоты обострений заболевания по сравнению с пациентами, получавшими в качестве терапии только формотерол или плацебо (средняя частота обострений 1,4 по сравнению с 1,8-1,9 в группе плацебо / формотерол). Не отмечено различий между приемом препарата Симбикорт® и формотерола на показатель объема форсированного выдоха за первую секунду.

Исследования проводились с участием пациентов с ХОБЛ в анамнезе, в возрасте 40 лет и старше, c ОФВ1 до ингаляции бронхолитика ≤ 50 % от должного, отношением ОФВ1/ЖЕЛ ≤ 70 %, с наличием в анамнезе по крайней мере одного обострения ХОБЛ в течение 2–12 месяцев до включения в исследование и анамнезом курения 10 и более пачек-лет. В исследования не включались пациенты с наличием в анамнезе астмы, сезонного аллергического ринита (в возрасте до 40 лет), респираторных заболеваний (кроме ХОБЛ), значимых нарушений со стороны сердца, необходимостью регулярного использования кислорода, или обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, приема антибиотиков и/или пероральных или системных ГКС в течение 4 недель до начала исследования [5].

Первичными конечными точками эффективности в исследованиях являлись ОФВ1 после ингаляции бронхолитика и частота обострений ХОБЛ умеренной и тяжелой степени тяжести с целью подтверждения пользы каждого из компонентов фиксированной комбинации. Обострение ХОБЛ умеренной и тяжелой степени определялось как одно или несколько из следующих состояний: применение пероральных ГКС, антибиотиков или госпитализация из-за наличия симптомов со стороны дыхательной системы. Обострение не определялось по наличию определенных симптомов со стороны дыхательной системы, или по их продолжительности, не было критериев, позволяющих отличить новый случай обострения от рецидива предыдущего. С учетом того, что отсутствует единое определение и классификация обострений ХОБЛ, в других исследованиях использовалось аналогичное определение [5].

В общей сложности 1834 пациента с ХОБЛ были рандомизированы и получили лечение. Средний возраст пациентов составил 64 года, 23% включенных пациентов были женского пола. Среднее значение ОФВ1 до ингаляции бронхолитика на исходном уровне составляло 0,99 л или 36% от прогнозируемых значений в обоих исследованиях. До включения в исследование иГКС использовали 26% пациентов (исследование 0629) и 48% пациентов (исследование 0670) в средней суточной дозе около 850 мкг [5].

Результаты обоих исследований показали, что у пациентов с ХОБЛ эффективность комбинации будесонида и формотерола статистически значимо превосходила плацебо по следующим показателям: ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, количество обострений умеренной и тяжелой степени, утренняя и вечерняя ПСВ, общая оценка симптомов ХОБЛ, ночные пробуждения из-за симптомов ХОБЛ, качество жизни, связанное со здоровьем, оцененное с помощью анкеты Госпиталя Святого Георга (SGRQ)[[11]](#footnote-11) и применение КДБА. Симбикорт® Турбухалер® статистически значимо превосходил будесонид при оценке по показателям ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, утренней и вечерней ПСВ и применения КДБА [5].

По сравнению с формотеролом Симбикорт® Турбухалер® продемонстрировал статистически значимое снижение частоты обострений умеренной и тяжелой степени на 23% (p = 0,043) (исследование 0629) и на 26% (p = 0,015) (исследование 0670). В исследовании 0629 среднее количество обострений средней и тяжелой степени на пациенто-лет составило 1,42 для Симбикорта® Турбухалера®, 1,84 для формотерола и 1,87 – для плацебо. По сравнению с формотеролом, частота обострений была ниже при лечении Симбикортом® Турбухалером® на 0,42 обострений на пациенто-лет [5].

Аналогично, в исследовании 0670 среднее количество обострений средней и тяжелой степени на пациенто-лет составило 1,38 для Симбикорта® Турбухалера®, 1,85 для формотерола и 1,80 – для плацебо. По сравнению с формотеролом, частота обострений была ниже при лечении Симбикортом® Турбухалером® на 0,47 обострений на пациенто-лет. По сравнению с формотеролом Симбикорт® Турбухалер® статистически значимо улучшал ОФВ1 после ингаляции бронхолитика (р = 0,002) в исследовании 0670, но не в исследовании 0629 (р = 0,487). Также продемонстрировано статистически значимое улучшение качества жизни с помощью препарата Симбикорт® Турбухалер® при оценке по SGRQ (снижение на 3,3, p = 0,014) по сравнению с формотеролом в исследовании 0670, но не в исследование 0629 (снижение на 0,34, р = 0,816) [5].

**Таблица 4-14.** Обзор результатов основных исследований Симбикорта® Турбухалера® при ХОБЛ (исследования 0629 и 0670).

| **Исследование** | **Показатель** | **Симбикорт® Турбухалер® 200/6 мкг и плацебо** | **Симбикорт® Турбухалер® 200/6 мкг и формотерол** | **Формотерол и плацебо** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Динамика ОФВ1 после ингаляции бронхолитика** | | | | |
| 0629 | Отношение средних, %  (95% ДИ) | 114,91  (110,96; 119,06) | 101,25  (97,76; 104,86) | 113,52  (109,54; 117,65) |
| Р – значение | < 0,001 | 0,487 | < 0,001 |
| 0670 | Отношение средних, %  (95% ДИ) | 114,09  (110,45; 117,84) | 105,36  (101,99; 108,84) | 108,28  (104,75; 111,94) |
| Р – значение | < 0,001 | 0,002 | < 0,001 |
| **Снижение частоты обострений средней и тяжелой степени тяжести** | | | | |
| 0629 | Отношений долей (RR)1 (95% ДИ) | 0,758  (0,586; 0,981) | 0,771  (0,599; 0,992) | 0,984  (0,770; 1,257) |
| Снижение на пациенто-лет | 0,45 | 0,42 | - |
| Р – значение | 0,035 | 0,043 | 0,895 |
| 0670 | Отношений долей (RR) (95% ДИ) | 0,764  (0,600; 0,973) | 0,745  (0,587; 0,945) | 1,026  (0,813; 1,295) |
| Снижение на пациенто-лет | 0,42 | 0,47 | - |
| Р – значение | 0,029 | 0,015 | 0,828 |
| **Улучшение качества жизни, связанного со здоровьем: оценка по SGRQ** | | | | |
| 0629 | Среднее изменение от исходных значений | -3,88 | -0,34 | -3,54 |
| Р – значение | 0,009 | 0,816 | 0,018 |
| 0670 | Среднее изменение от исходных значений | -7,46 | -3,33 | -4,13 |
| Р – значение | < 0,001 | 0,014 | 0,002 |
| **Примечание:**  1 Регрессионная модель Пуассона. RR (rate ratio) – отношений долей. | | | | |

### 4.2.2. Клиническая безопасность

Комбинированное применение будесонида и формотерола в виде ингаляций обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, который сохраняется в течение длительного применения препарата. В данном разделе представлен обзор по безопасности оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®на основании данных, полученных в ходе клинических исследований и в течение длительного постмаркетингового применения.

По сравнению с применением каждого из монокомпонентов комбинации, на фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, являются фармакологически ожидаемые для β2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения [1].

Системное действие иГКС может встречаться при приеме высоких доз в течение продолжительного времени. Применение β2-адреномиметиков может приводить к увеличению содержания в крови инсулина, свободных жирных кислот, глицерола и кетоновых производных [1].

В 24-недельном исследовании показано, что профили безопасности фиксированной комбинации будесонида + формотерола (Симбикорта® Турбухалера®) и совместного применения будесонида и формотерола аналогичны. Не выявлено клинически значимых различий в отношении уровня калия, глюкозы в плазме крови, показателей жизнедеятельности или ЭКГ между группами будесонида + формотерола и Симбикорта® Турбухалера®, а также внутри групп в ходе лечения. Не выявлено статистически значимых отличий между группами в отношении уровня утреннего кортизола в плазме или стимулированного кортизола [5].

**4.2.2.1. Безопасность у пациентов с бронхиальной астмой**

По данным рандомизированных клинических исследований [16-22; 24-27; 33], частота нежелательных явлений в группах пациентов, получавших комбинацию будесонида и формотерола в качестве терапии «по требованию», в режиме «единого ингалятора», или как поддерживающую терапию, составляла 29-56% и была сопоставима с группами контроля в соответствующих исследованиях. Частота серьезных нежелательных явлений находилась в пределах 3-7%. Наиболее часто регистрируемые явления (≥ 3%) принадлежали к инфекционным состояниям и нарушениям со стороны дыхательной системы: инфекции дыхательных путей (5,5 - 20%), бронхит (1-7%), ухудшение течения астмы (3-14,7%), вирусные инфекции (3%), кандидоз полости рта (1-3,2%), назофарингит (8%), фарингит (2-9%), инфекции нижних дыхательных путей (3%), головная боль (5%), синусит (4%).

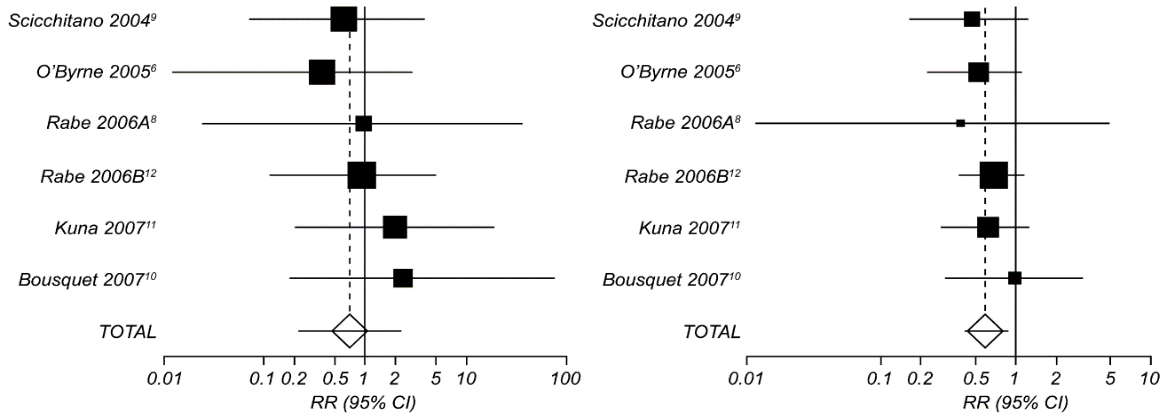
Безопасность и переносимость комбинации будесонида и формотерола в виде ингаляций сухого порошка для поддерживающей терапии и купирования симптомов астмы были проанализированы и описаны в обзоре рандомизированных клинических исследований в сравнении с альтернативными фиксированными комбинациями, применяемыми согласно клиническим рекомендациям [30]. Терапия будесонидом и формотеролом не была ассоциирована с повышенным риском смерти, или возникновением серьезных нежелательных явлений (СНЯ), или нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, со стороны сердечно-сосудистой системы. Частота СНЯ, связанных с астмой, и частота НЯ, приведших к отмене терапии, была значительно ниже на фоне терапии будесонидом и формотеролом по сравнению с альтернативными схемами.

В анализ включены данные по безопасности 6 двойных слепых рандомизированных клинических исследований у 14 346 пациентов с астмой, у 5 584 из которых комбинация будесонида и формотерола применялась в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов в течение как минимум 6 месяцев, остальные 8 762 пациента получали другие схемы. Оцениваемые показатели включали общую смертность (по любой причине) и СНЯ, связанные с астмой (совместные первичные конечные точки), общее количество СНЯ, включая СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, а также отмену терапии из-за нежелательных явлений. На фоне терапии будесонидом и формотеролом в режиме «единого ингалятора» (поддерживающая терапия и купирование симптомов) не наблюдалось увеличения общей смертности (4 смерти [0,07%] против 9 [0,10%]; объединенное отношение рисков (RR) 0,70 [95% ДИ: 0,21; 2,30]). Ни один из случаев летального исхода не был связан с терапией. Однако 2 случая (по 1 в каждой из анализируемых групп) были связаны с астмой, 4 смерти относились к СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы.

СНЯ, связанные с астмой, регистрировались реже на фоне терапии будесонидом и формотеролом: 41 (0,73%) против 121 (1,38%), объединенное RR = 0,59 [95% ДИ: 0,42; 0,85]. Кривые выживаемости Каплана-Майера продемонстрировали более длительное время до наступления первого события при применении комбинации будесонида и формотерола по сравнению с группами контроля. В регрессионной модели Кокса показано снижение риска возникновения события на 41% (HR 0,59 [95% ДИ: 0,42; 0,85], р = 0,004).

**Рисунок 4-16.** Диаграмма для результатов анализа по первичным конечным точкам (относительный риск по Mantel-Hanzel).

**А.** **Общая смертность СНЯ, связанные с астмой**



В пользу будесонида + формотерола

В пользу будесонида + формотерола

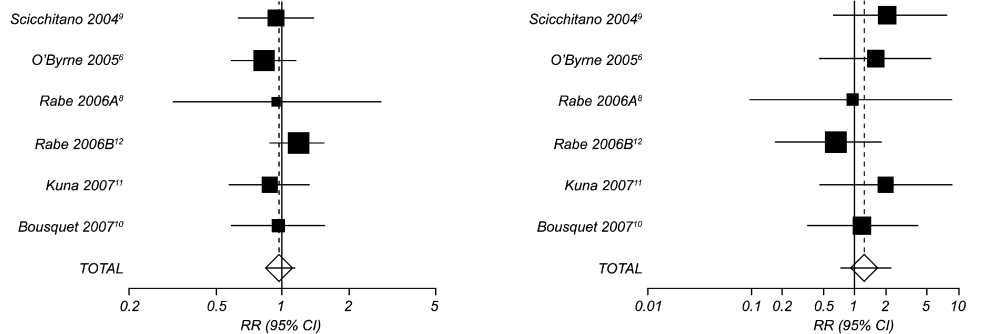
В пользу групп

сравнения

В пользу групп

сравнения

**Б.** **Все СНЯ СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы**

****

В пользу будесонида + формотерола

В пользу будесонида + формотерола

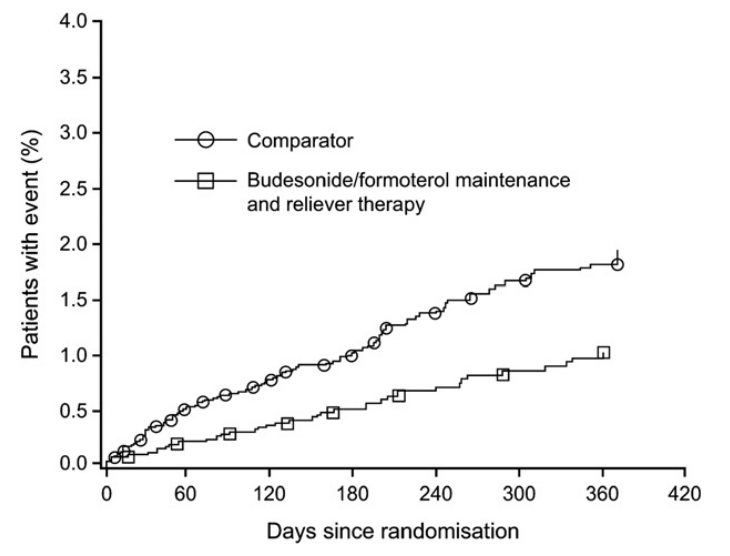
В пользу групп

сравнения

В пользу групп

сравнения

**Рисунок 4-17.** Кривые выживаемости Каплана-Майера для времени до первого СНЯ, связанного с астмой

****

% пациентов с событием домизации

Дни после рандомизации

Терапия сравнения

Будесонид + формотерол в режиме единого ингалятора

При анализе частоты СНЯ, связанных с астмой, в группе будесонида и формотерола в режиме «единого ингалятора» по сравнению с другими группами терапии, показано снижение частоты от 28% (по сравнению с будесонидом + формотеролом для поддерживающей терапии и формотеролом для купирования симптомов) до 50% (по сравнению с будесонидом для поддерживающей терапии и КДБА для купирования симптомов).

Также в группах терапии будесонидом и формотеролом реже регистрировались нежелательные явления, приведшие к отмене терапии по любым причинам и причинам, связанным с астмой: объединенный RR = 0,60 (95% ДИ: 0,46; 0,79) и 0,43 (95% ДИ: 0,28; 0,68), соответственно. Частота общих и связанных с сердечно-сосудистой системой СНЯ была сопоставима между группами лечения: объединенный RR 0,96 (95% ДИ: 0,82; 1,14) и 1,26 (95% ДИ: 0,72; 2,22), соответственно. Следует отметить, что СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались несколько чаще в группе комбинированного лечения будесонидом и формотеролом в режиме «единого ингалятора», по сравнению с группами контроля (23 (0,41%) и 27 (0,31%), соответственно). Однако отмена терапии по причине сердечно-сосудистых нарушений происходила несколько реже в группах будесонид + формотерол: 8 (0,14%) против 15 (0,17%), RR 0,73 (95% ДИ: 0,30; 1,73) (p > 0,05).

Среди пациентов в возрасте старше 50 лет (n = 4 347) данные по безопасности не имели существенных отличий от общей популяции.

Не наблюдалось существенных различий между группами лечения в отношении нежелательных явлений, характерных для терапии β2-агонистами или иГКС (Таблица 4-15).

**Таблица 4-15.** Частота нежелательных явлений, характерных для фармакологических групп β2-агонистов и иГКС, по объединенным данным 6 рандомизированных, двойных слепых исследований.

| **Предпочтительный термин** | **Доля пациентов с хотя бы 1 НЯ (%)** | |
| --- | --- | --- |
| **Будесонид + формотерол**  **(режим «единого ингалятора»)**  **N = 5 584** | **Терапия сравнения**  **N = 8 762** |
| Хрипота | 61 (1,1%) | 91 (1,0%) |
| Кандидоз полости рта | 58 (1,0%) | 69 (0,8%) |
| Тремор | 33 (0,6%) | 67 (0,8%) |
| Чувство сердцебиения | 34 (0,6%) | 37 (0,4%) |
| Пневмония | 33 (0,6%) | 68 (0,8%) |
| Катаракта | 3 (0,05%) | 4 (0,05%) |
| Глаукома | 4 (0,07%) | 3 (0,03%) |

В качестве дополнительного анализа были проанализированы данные 7 открытых исследований, в которых 4 963 пациента получали лечение будесонидом и формотеролом для поддерживающей терапии и для купирования симптомов. Сравнение проводилось с пациентами, получавшими сальметерол и флутиказон в сочетании с КДБА для купирования симптомов (n = 1 071), или другую терапию по решению исследователя (n = 3 856). Зарегистрировано 4 смертельных исхода среди пациентов, получавших будесонид + формотерол и 5 смертей в группах сравнения, ни один из случаев не был связан с астмой. Количество СНЯ, связанных с астмой, было меньше среди пациентов, получавших будесонид + формотерол: 0,49% (n = 24) против 0,65% (n = 32).

По результатам анализа был сделан вывод, что поддерживающая терапия будесонидом и формотеролом в рандомизированных клинических исследованиях не повышала риск смерти или СНЯ, связанных с астмой или сердечно-сосудистыми осложнениями, и хорошо переносилась. При этом наблюдались ожидаемые нежелательные явления, характерные для фармакологического класса компонентов комбинации (β2-агонистов и/или иГКС). По сравнению с альтернативными фиксированными комбинациями, применение будесонида и формотерола связано с, по крайней мере, таким же снижением риска нежелательных реакций на терапию [30].

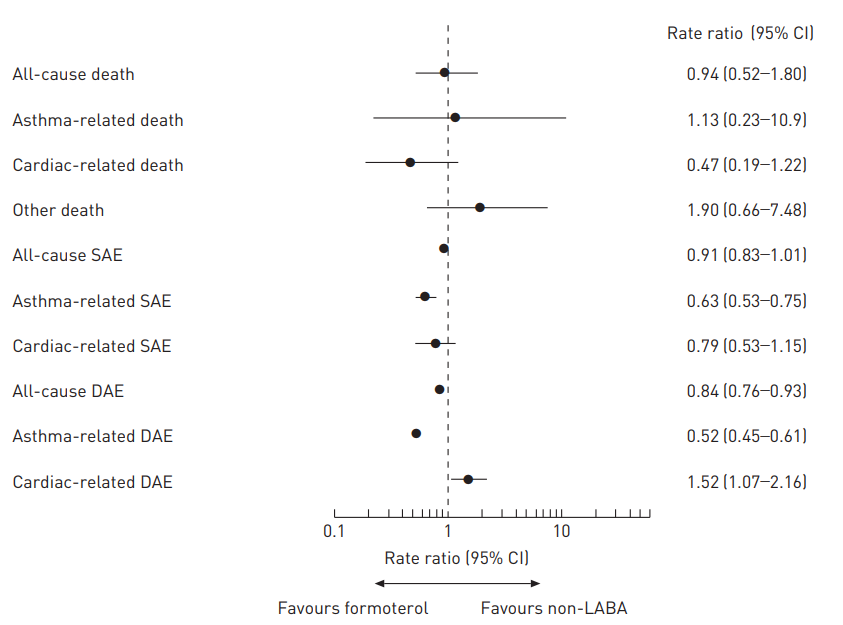
Поскольку основные аспекты безопасности терапии комбинацией будесонида и формотерола связаны с фармакологическими эффектами β2-агонистов, был проведен анализ данных 79 рандомизированных контролируемых клинических исследований продолжительность 3-12 мес., включавший 94 684 пациента, 67 380 из которых получали формотерол [31]. Среди получавших формотерол пациентов было зарегистрировано 8 смертельных исходов, связанных с астмой, и 2 смерти cреди пациентов, не получавших ДДБА (RR = 1,13 [95% ДИ: 0,23; 10,9]), и 15 против 9 смертей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (RR = 0,47 [95% ДИ: 0,19; 1,22]).

Частота смертей в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями была ниже у пациентов, получавших ДДБА (отношение долей 0,47 [95% ДИ: 0,19; 1,22]), в то время как случаи смерти по другим причинам (за исключением астмы или сердечно-сосудистых заболеваний) регистрировались чаще при приеме формотерола (отношение долей 1,90 [95% ДИ: 0,66; 7,48]).

**Таблица 4-16.** Данные по СНЯ и смертельным исходам, связанным с астмой и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в основной базе данных.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Терапия** | **N** | **Доля пациентов с событиями, связанными с астмой (%)** | | **Доля пациентов с событиями, связанными с сердечно-сосудистыми нарушениями (%)** | |
| **СНЯ** | **Смерти** | **СНЯ** | **Смерти** |
| Формотерол | 67380 | 463 (0,7%) | 8 (0,012%) | 129 (0,2%) | 15 (0,022%) |
| Сальметерол | 4170 | 38 (0,9%) | 0 | 12 (0,3%) | 1 (0,024%) |
| Терапия без ДДБА | 18740 | 204 (1,1%) | 2 (0,011%) | 45 (0,2%) | 9 (0,048%) |
| Другая терапия1 | 4394 | 25 (0,6%) | 0 | 3 (0,1%) | 3 (0,068%) |
| **Всего** | 94683 | 730 (0,8%) | 10 (0,011%) | 189 (0,2%) | 28 (0,03%) |
| **Примечание:**  1 Терапия, назначаемая по решению врача-исследователя, согласно практике центра. | | | | | |

**Рисунок 4-19.**Диаграмма отношений долей для событий на фоне терапии формотеролом по сравнению с не содержащим ДДБА лечением.



Смерть по любой причине

Смерть, связанная с астмой

Смерть, связанная с сердечно-сосудистой патологией

Смерть по другим причинам

Все СНЯ

СНЯ, связанные с астмой

СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

Все НЯ, приведшие к отменен терапии

НЯ, связанные с астмой, приведшие к отмене терапии

НЯ сердечно-сосудистой системы, приведшие к отмене терапии

В пользу терапии без ДДБА

В пользу формотерола

Частота не фатальных, связанных с астмой СНЯ была значительно ниже при приеме формотерола (RR = 0,63 [95% ДИ: 0,53; 0,75]), как и частота отмены терапии из-за развития нежелательных явлений. Не обнаружено повышенного риска не фатальных, связанных с астмой СНЯ, в подгруппах пациентов по полу, возрасту (исследования проведены с участием пациентов от 4 до > 65 лет) и этнической принадлежности [31].

По данным 40 исследований, в которых проведено прямое сравнение формотерола с препаратами другого класса (не ДДБА), относительный риск смерти, связанной с астмой, составил 2,75 (95% ДИ: 0,52-14,4), относительный риск для СНЯ 0,83 (95% ДИ: 0,68–1,02).

Таким образом, результаты данного анализа подтвердили, что применение формотерола у пациентов с астмой, большинство из которых также принимает иГКС, не связано с повышенным риском смерти по причине астмы или сердечно-сосудистых событий, а также не увеличивает риск развития СНЯ [31].

В открытом 6-месячном рандомизированном исследовании в параллельных группах было показано, что применение фиксированной комбинации будесонида и формотерола имеет такую же безопасность и эффективность в качестве поддерживающей терапии астмы, как и использование будесонида и формотерола в виде отдельных ингаляторов [32]. При этом реже наблюдались случаи отмены фиксированной комбинации, что может отражать лучшую приверженность к лечению по сравнению с совместным использованием монопрепаратов.

Пациенты с астмой (n = 321) получали 2 ингаляции 2 раза в день препарата Симбикорт® Турбухалер® в дозе 160/4,5 мг, или соответствующие дозы будесонида и формотерола через отдельные ингаляторы. Значительно меньше пациентов, получавших Симбикорт® Турбухалер®,отказались от использования ингалятора по сравнению с применением отдельных ингаляторов (9% против 19%, р = 0,008). Частота и тяжесть НЯ была одинаково низкой в обеих группах. Наиболее часто регистрируемыми НЯ были инфекции дыхательных путей (119 (55%) против 47 (46%) пациентов), вирусные инфекции (25 (11%) и 8 (8%) пациентов) и головная боль (18 (8%) и 10 (10%) пациентов) в группе фиксированной комбинации и отдельных ингаляторов, соответственно. Не выявлено клинически значимых различий между группами или изменений по сравнению с исходными значениями при оценке лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций и ЭКГ. Оба режима терапии имели сопоставимую эффективность в отношении улучшения функции легких, оценок ACQ и AQLQ, которые сохранялись в течение 12 месяцев [32].

**4.2.2.2. Безопасность у пациентов с ХОБЛ**

Данные клинических исследований и мета-анализов показали, что применение иГКС для поддерживающей терапии ХОБЛ может привести к повышению риска пневмонии. 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 (р < 0,001 и р < 0,01, соответственно).

В 12-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах 812 взрослых пациентов с ХОБЛ (средний возраст 64 года, средний ОФВ1 36%) получали 2 ингаляции 2 раза в день фиксированной комбинации будесонида и формотерола в дозе 160/4,5 мг (доставленная доза), будесонид 200 мг (отмеренная доза), формотерол 4,5 мг или плацебо [32]. Профиль НЯ был сходным между группами, однако у большего числа пациентов в группе плацебо зарегистрированы нежелательные явления, связанные с ХОБЛ, по сравнению с группами активного лечения (17%, 13%, 19% и 26% в группах будесонида/формотерола, будесонида, формотерола и плацебо, соответственно). Не выявлено четких закономерностей, связанных с терапией, в отношении частоты или причины смерти (n=26) или СНЯ. Частота отмены терапии в связи с ухудшением ХОБЛ была выше в группе плацебо, частота отмены терапии в связи с другими НЯ была сопоставима между группами. Не обнаружено клинически значимых отличий между группами при оценке клинических и биохимических параметров крови, оценки ЭКГ (включая QTс), не зарегистрировано случаев кровоподтеков [32].

**Таблица 4-17.** Резюме СНЯ у пациентов с ХОБЛ в течение 12 месяцев терапии будесонидом + формотеролом.

|  | **Будесонид+**  **формотерол** | **Будесонид** | **Формотерол** | **Плацебо** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| N пациентов | 208 | 198 | 201 | 205 |
| Число смертей | 6 | 5 | 6 | 9 |
| СНЯ, кроме смертей | 43 | 35 | 37 | 37 |
| СНЯ на 1000 дней терапии | 0,8 | 0,7 | 0,7 | 0,9 |
| Доля пациентов с СНЯ (%) | 46 (22%) | 35 (18%) | 39 (19%) | 42 (20%) |

По данным двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности препарата Симбикорт® Турбухалер® по сравнению с будесонидом, формотеролом и плацебо, у пациентов с ХОБЛ (исследования 0629 и 0670, см. п. 4.2.1.2), наиболее часто встречающимися НЯ (≥ 3%) в группе исследуемого препарата являлись назофарингит, пневмония, головная боль, боль в груди, спазм мышц (см. Таблица 4-18) [5].

Смертность по любой причине по объединенным данным 2 исследований зарегистрирована в 56 (3,1%) случаев: 20 (4,4%) пациентов в группе формотерола, 14 (3,0%) пациентов в группе в группе плацебо, 11 (2,4%) пациентов в группе будесонида и 11 (2,4%) пациентов в группе Симбикорта® Турбухалера®. Наиболее распространенной причиной смерти была ХОБЛ (формотерол = 9, плацебо = 7, будесонид = 3 и Симбикорт® Турбухалер® = 3 случая) [5].

**Таблица 4-18.** Резюме нежелательных явлений (частота ≥ 3%) в клинических исследованиях 0629 и 0670 оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® (n = 1834).

| **Системно-органный класс/ Предпочтительный термин НЯ** | **Симбикорт® Турбухалер®**  **200/6 мкг (2 ингаляции 2 р/д)** | **Будесонид**  **200 мкг (2 ингаляции 2 р/д)** | **Формотерол**  **6 мкг (2 ингаляции 2 р/д)** | **Плацебо**  **(2 ингаляции 2 р/д)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N** | **N = 462** | **N = 455** | **N = 456** | **N = 461** |
| Доля пациентов с хотя бы одним НЯ (%) | 63 | 64 | 67 | 61 |
| Инфекции и паразитарные инвазии | | | | |
| Назофарингит | 9 | 7 | 7 | 6 |
| Пневмония | 4 | 3 | 2 | 3 |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | | | | |
| Боль в груди | 3 | 2 | 2 | 2 |
| Нарушения со стороны нервной системы | | | | |
| Головная боль | 3 | 2 | 3 | 2 |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | | | | |
| Спазм мышц | 3 | 2 | 2 | 1 |

**Нежелательные явления, зарегистрированные с частотой 1-3%, у пациентов с ХОБЛ, по данным клинических исследований**

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, диспепсия, запор, боль в животе, боль в верхней части живота, рвота.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:* лихорадка.

*Инфекции и паразитарные инвазии:* грипп, инфекция дыхательных путей, инфекция верхних дыхательных путей, ринит, фарингит, кандидоз полости рта.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* боль в мышцах, боль в суставах, боль в конечностях.

*Нарушения со стороны нервной системы:* тремор.

*Психические нарушения:* бессонница, тревога.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* хрипота, боль в ротоглотке, заложенность носа [5].

**4.2.2.3. Резюме нежелательных явлений в виде таблицы**

В Таблице 4-19 представлен обзор нежелательных реакций на комбинацию будесонида и формотерола с указанием частоты. Нежелательные реакции представлены в соответствии с кодированием словаря терминов MedDRA по классам систем органов и частоте встречаемости в популяции: очень часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 – < 1/10, нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100, редко ≥ 1/10 000 – < 1/1000, очень редко < 1/10 000 и не известно (нельзя оценить по имеющимся данным). В каждой частотной группе неблагоприятные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 4-19.** Обзор нежелательных реакций на применение комбинации будесонида и формотерола.

| **Система классов органов** | **Частота** | **Термин** |
| --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Часто | Кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ) |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Редко | Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (например, дерматит, экзантема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек и анафилактическая реакция) |
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Очень редко | Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержка роста, снижение минеральной плотности костной ткани |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания | Редко | Гипокалиемия |
| Очень редко | Гипергликемия |
| Нарушения со стороны психики | Нечасто | Психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушение сна, агрессия |
| Очень редко | Депрессия, нарушения поведения (главным образом, у детей) |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головная боль, тремор |
| Нечасто | Головокружение |
| Очень редко | Нарушение вкуса |
| Нарушение со стороны органа зрения | Нечасто | Нечеткость зрения |
| Очень редко | Катаракта, глаукома |
| Нарушения со стороны сердца и сосудов | Часто | Ощущение сердцебиения |
| Нечасто | Тахикардия |
| Редко | Аритмия (фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия) |
| Очень редко | Стенокардия, колебания артериального давления, удлинение интервала QTc |
| Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения | Часто | Кашель, хрипота, легкое раздражение слизистой оболочки глотки |
| Редко | Бронхоспазм |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Нечасто | Тошнота |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Нечасто | Кровоподтеки |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Нечасто | Мышечные судороги |

**Нежелательные реакции, по данным постмаркетингового применения**

*Нарушения со стороны сердца:* стенокардия напряжения, тахикардия, сердечная аритмия (например, фибрилляция предсердий, экстрасистолия), чувство учащенного сердцебиения.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* гиперкортицизм, задержка роста.

*Нарушения со стороны глаз:* катаракта, глаукома, повышение внутриглазного давления.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* кандидоз полости рта и глотки, тошнота.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* немедленные и отсроченные реакции гиперчувствительности, такие как анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, сыпь, дерматит, зуд.

*Нарушения со стороны метаболизма и обмена веществ:* гипергликемия, гипокалиемия.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* спазм мышц.

*Нарушения со стороны нервной системы:* тремор, головокружение, головная боль.

*Нарушения со стороны психики:* нарушение поведения, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, возбужденное состояние, депрессия, беспокойство.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* хрипота, кашель, раздражение горла.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* кровоподтеки на коже.

*Сосудистые нарушения:* гипотензия, гипертензия [5].

**4.2.2.4. Описание отдельных нежелательных реакций**

**Кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки**

Применение будесонида в терапевтических дозах может вызвать появление дрожжеподобных грибов *Candida albicans* во рту и глотке. Орофарингеальный кандидоз регистрировался как в клинических исследованиях у пациентов с астмой, ХОБЛ, так и в постмаркетинговом периоде использования препарата, при этом частота возникновения данного явления составляет около 1% (по данным некоторых клинических исследований, до 3,2% [26; 33]). Cтепень проникновения орофарингеального кандидоза в дыхательные пути неизвестна, при его возникновении требуется проведение местной противогрибковой терапии на фоне продолженного лечения комбинацией будесонида и формотерола.

**Метаболические изменения**

Как и другие β-адренергические средства, в редких случаях (< 1%) формотерол может вызывать обратимые метаболические изменения (гипергликемия, гипокалиемия). Вследствие обратимого гипергликемического эффекта β2-агонистов, на начальном этапе лечения необходим дополнительный контроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов с гипотиреозом эффект кортикостероидов более выражен.

**Снижение минеральной плотности костной ткани**

Снижение минеральной плотности костной ткани наблюдается при длительном приеме иГКС, клиническое значение небольших изменений минеральной плотности костной ткани в отношении частоты возникновения переломов неизвестно. Предрасполагающими факторами риска являются длительная иммобилизация, хроническое употребление алкоголя, семейный анамнез остеопороза, постменопаузальный статус, употребление табака, пожилой возраст, плохое питание или хроническое употребление препаратов, влияющих на костную массу (например, противосудорожные препараты, пероральные ГКС).

**Эозинофильные состояния**

В редких случаях у пациентов, принимающих иГКС, могут наблюдаться системные эозинофильные состояния, при этом у некоторых пациентов наблюдаются клинические признаки васкулита, соответствующего эозинофильному гранулематозу с полиангиитом (ранее синдром Черджа-Стросса). Эти явления часто связаны со снижением дозы и/или отменой пероральной терапии ГКС после введения иГКС. Для лечения данного состояния назначаются системные ГКС. Причинно-следственная связь между приемом иГКС и эозинофильными состояниями не установлена.

**Инфекции**

Пациенты, принимающие иммунодепрессанты, более восприимчивы к инфекциям. По обобщенным данным контролируемых исследований, частота инфекционных заболеваний составляет около 10% для пациентов с БА и ХОБЛ. Лица, не имеющие в анамнезе детские инфекционные заболевания (ветрянка, корь), могут иметь более тяжелое или даже фатальное течение данных заболеваний и должны проявлять особую осторожность, чтобы избежать воздействия. Влияние дозы, пути и продолжительности введения ГКС, а также основного заболевания и медикаментозного анамнеза в отношении ГКС, на риск развития диссеминированной инфекции неизвестно. При контакте с возбудителем проводится иммунопрофилактика с помощью соответствующего иммуноглобулина. При возникновении ветряной оспы лечение проводится с помощью противовирусных средств.

ГКС могут маскировать некоторые признаки инфекции, при этом могут возникнуть новые инфекции. Во время терапии иГКС наблюдалось снижение устойчивости к локализованной инфекции, что может потребовать лечения или прекращения введения будесонида + формотерола.

В открытом 6-месячном рандомизированном исследовании в параллельных группах проводилось сравнение безопасности фиксированной комбинации будесонида и формотерола в качестве поддерживающей терапии астмы по сравнению с использованием будесонида и формотерола в виде отдельных ингаляторов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были инфекции дыхательных путей, регистрируемые у 55% и 46% пациентов, соответственно. Также наблюдались вирусные инфекции (11% и 8%), фарингит (8% и 6%), синусит (6% и %), ринит (6% и 3%), бронхит (4% и 6%) в группах фиксированной комбинации и отдельного применения ингаляторов, соответственно.

**Офтальмологические заболевания**

После длительного применения иГКС у пациентов наблюдались глаукома, повышение внутриглазного давления и катаракта как при применении в постмаркетинговом периоде, так и в рамках контролируемых исследований. Частота данных явлений в клинических исследованиях составляла менее 0,1%. Тщательный мониторинг необходим у пациентов с нарушением зрения или повышенным внутриглазным давлением, глаукомой и/или катарактой в анамнезе.

**Пневмония**

Пневмония является часто регистрируемым побочным явлением у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию иГКС. Клинические симптомы пневмонии и обострения ХОБЛ часто совпадают. Абсолютный риск развития пневмонии для будесонида низок.

Заболеваемость пневмонией и другими инфекциями легких оценивалась в двух 12-месячных исследованиях с участием 1834 пациентов с ХОБЛ. В двух исследованиях наблюдалось незначительно более высокая частота легочных инфекций, отличных от пневмонии (бронхита, ОРВИ) у пациентов, получающих комбинацию будесонида и формотерола в дозе 200/6 мкг (× 2 ингаляции) 2 раза в день (13,0%), по сравнению с пациентами, получавшими формотерол 6 мкг (× 2 ингаляции) 2 раза в день (11,4%), будесонид 200 мкг (× 2 ингаляции) 2 раза в день (9,9%) или плацебо (8,2%). Пневмония была зарегистрирована у 4,1% пациентов, получавших комбинацию будесонида и формотерола, по сравнению с 2,4% пациентов, получавших формотерол, 3,1% пациентов, получавших будесонид, и 2,8% пациентов, получавших плацебо.

**Парадоксальный бронхоспазм**

Как и при любой другой ингаляционной терапии, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с немедленным усилением хрипов после приема дозы препарата. В этом случае следует немедленно прекратить терапию препаратом, пересмотреть тактику лечения и, при необходимости, назначить альтернативную терапию. Частота данного явления составляет < 1%, чаще парадоксальный бронхоспазм регистрировался при применении КДБА.

**4.2.2.5. Детская популяция**

**Будесонид**

Для оценки влияния будесонида при длительном ингаляционном введении на скорость роста у детей проводилось 5-летнее исследование у детей с астмой в возрасте от 5 до 12 лет. Дети получали будесонид в дозе 200 мкг 2 раза в день. Результаты показали среднее снижение скорости роста на 1,1 сантиметр в группе будесонида по сравнению с детьми, получавшими плацебо (n = 418), в конце 1 года наблюдения. Различия между группами терапии в дальнейшем не увеличивались; к концу 5-летнего периода исследования дети обеих групп имели схожие скорости роста, прогнозируемый рост был сопоставим в обеих группах [15].

**Формотерол**

Отмечалось численное увеличение частоты серьезных обострений астмы у пациентов, принимавших более высокие дозы (24 мкг) формотерола по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы (12 мкг) или плацебо. Так, в 12-месячном исследовании (исследование 049) у детей 5-12 лет частота серьезных обострений астмы в группе детей, получавших формотерол в дозе 24 мкг составила 6,4% против 4,7% в группе детей, получавшей 12 мкг, и 0% среди получавших плацебо [15].

**Будесонид + формотерол**

Долгосрочная безопасность фиксированной комбинации будесонида и формотерола у детей в возрасте 6–11 лет подтверждена результатами 6-месячного исследования безопасности (исследование 719) [15], в котором 123 пациента получали лечение Симбикортом® 160/4,5 мкг и 63 пациента получали лечение с будесонидом в дозе 160 мкг. Каждый препарат вводился в виде 2 ингаляций два раза в день в течение 6 месяцев. В исследовании использовалась более высокая суточная доза будесонида, чем предложенная для применения в этом возрастном диапазоне, но суточная доза формотерола соответствовала рекомендованной. При оценке безопасности не выявлено новых сигналов или нежелательных явлений, кроме ожидаемых у детей данной возрастной группы. Отсутствовали клинически значимые или неожиданные отклонения показателей безопасности, включая клинические, биохимические, гематологические, показатели ЭКГ и ГГН системы [15].

В двух исследованиях (Chase 3 (D589GC00003) и SD-039-0716) [15] оценивались нежелательные явления у детей от 6 до 11 лет, получавших Симбикорт 80/4,5 мкг, по сравнению с одним или обоими монопродуктами. В целом, результаты оценки безопасности в педиатрической популяции соответствовали результатам, наблюдаемым у взрослых. Объединенные данные о нежелательных явлениях, зарегистрированных с частотой ≥ 3% в группе будесонида + формотерола 80/4,5 мкг по сравнению с группой будесонида 80 мкг, по данным исследований Chase 3 и SD-039-0716, представлены ​​в Таблице 4-20.

**Таблица 4-20.** Нежелательные явления, зарегистрированные с частотой ≥ 3% в группе будесонида + формотерола 80/4,5 мкг и будесонида 80 мкг (объединенные данные Chase 3 и SD-039-0716) у детей 6-11 лет (популяция безопасности).

| **Предпочтительный термин НЯ1** | **Частота НЯ, N (%)** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Будесонид+формотерол 80/4,5 мкг (n = 97)** | **Будесонид 80 мкг**  **(n = 96)** |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 9 (9,3) | 4 (4,2) |
| Назофарингит | 6 (6,2) | 5 (5,2) |
| Головная боль | 6 (6,2) | 0 |
| Фарингит | 5 (5,2) | 1 (1,0) |
| Ринит | 3 (3,1) | 2 (2,1) |
| Синусит | 3 (3,1) | 1 (1,0) |
| Боль в ротоглотке | 3 (3,1) | 1 (1,0) |
| **Примечание:**  1 Кодирование по MedDRA 18.1. | | |

Как видно из таблицы, частота встречаемости основных нежелательных явлений была несколько выше в группе комбинированного лечения будесонидом и формотеролом, чем в группе монотерапии будесонидом в эквивалентных дозах.

Оценка показателей ЭКГ в исследовании D589GC00003 (Chase 3) не выявила нарушений сердечного ритма и ширины интервала QTcF. У трех пациентов наблюдались отклонения по данным ЭКГ во время исследования (не уточнено). В исследовании SD-039-0719 не выявлено отклонений по ЧСС, ширине интервалов PR, RR, QRS, морфологии зубца Т, нескорректированного и скорректированного интервала QT [15].

Официальных исследований влияния Симбикорта® на рост детей не проводилось; результаты оценки роста через 6 месяцев в исследовании безопасности Симбикорта® у детей были неинформативны [15].

В 12-месячном исследовании STAY [20] (см. п. 4.2.1.1.2) было показано, что дети (4–11 лет) в обеих группах будесонида + формотерола (режим «единого ингалятора» в дозе 80/4,5 мкг и режим поддерживающей терапии 80/4,5 мкг в сочетании с тербуталином) прибавляли в росте значительно быстрее, чем дети, получавшие будесонид 160 мкг на ночь с тербуталином 0,4 мкг. Скорректированная средняя разница в росте составляла 1,0 см между детьми, получавшими будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора», и детьми, получавшими будесонид с тербуталином (95% ДИ: 0,3; 1,7; р = 0,0054), и 0,9 см между группами будесонид + формотерол с тербуталином и будесонид с тербуталином (95% ДИ: 0,2; 1,6; р = 0,0099) [20].

#### 4.2.2.6. Обсуждение клинической безопасности и пострегистрационного опыта применения

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола была впервые одобрена в Швеции в августе 2000 г. для лечения бронхиальной астмы (в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный) под торговым наименованием Симбикорт®. В 2006 г. Симбикорт® был одобрен в США в лекарственной форме порошок для ингаляций дозированный (с устройством Турбухалер®) для лечения бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 12 лет и старше, в 2009 г. – в показании ХОБЛ. В настоящее время Симбикорт® Турбухалер® находится в обращении более чем в 120 странах для лечения астмы и поддерживающей терапии ХОБЛ, включая Россию (с 2007 г.).

Комбинация будесонида и формотерола разрешена для применения у детей от 6 до 12 лет в показании бронхиальная астма в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный (Симбикорт® Рапихалер®) в США, ЕС и в России.

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола находится в обращении с 2000 г. и обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, который сохраняется в течение длительного применения. За период обращения препарата накоплен значительный объем данных по безопасности как из рандомизированных клинических исследований, так и в постмаркетинговом периоде.

По сравнению с применением каждого из монокомпонентов комбинации, на фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ.

Частота нежелательных явлений у пациентов с бронхиальной астмой, получавших комбинацию будесонида и формотерола в рамках рандомизированных клинических исследований, составляла 29-56% и была сопоставима с частотой НЯ в группах контроля соответствующих исследований. Частота серьезных нежелательных явлений находилась в пределах 3-7%. Наиболее часто регистрируемые нежелательные явления (≥ 3%) относились к инфекционным состояниям и нарушениям со стороны дыхательной системы: инфекции дыхательных путей (5,5 – 20%), бронхит (1 – 7%), ухудшение течения астмы (3 – 14,7%), вирусные инфекции (3%), кандидоз полости рта (1 – 3,2%), назофарингит (8%), фарингит (2 – 9%), инфекции нижних дыхательных путей (3%), головная боль (5%), синусит (4%).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, являются ожидаемые для фармакологического класса β2-адреномиметиков нежелательные явления, такие как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения.

Нежелательные реакции, характерные для фармакологических групп β2-агонистов и иГКС, по объединенным данным 6 рандомизированных, двойных слепых исследований, включают хрипоту (1,1%), кандидоз полости рта (1,0%), тремор (0,6%), чувство сердцебиения (0,6%), пневмонию (0,6%), катаракту (0,5%), глаукому (0,07%). Не наблюдалось существенных различий между группами лечения в отношении нежелательных реакций, характерных для терапии β2-агонистами или иГКС.

У пациентов с астмой терапия будесонидом и формотеролом не была ассоциирована с повышенным риском смерти, или возникновением СНЯ, или нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, со стороны сердечно-сосудистой системы. Частота СНЯ, связанных с астмой, и частота НЯ, приведших к отмене терапии, была значительно ниже на фоне терапии будесонидом и формотеролом по сравнению с альтернативными схемами. При этом реже наблюдались случаи отмены фиксированной комбинации, что может отражать лучшую приверженность к лечению по сравнению с совместным использованием монопрепаратов. Риск СНЯ, связанных с астмой, был на 41% ниже на фоне терапии будесонидом и формотеролом (HR = 0,59 [95% ДИ: 0,42; 0,85], р = 0,004). Анализ выживаемости продемонстрировал более длительное время до наступления первого события при применении комбинации будесонида и формотерола по сравнению с группами контроля.

Применение формотерола у пациентов с астмой, большинство из которых также принимает иГКС, не связано с повышенным риском смерти по причине астмы или сердечно-сосудистых событий, а также не увеличивает риск развития СНЯ.

Среди пациентов в возрасте старше 50 лет данные по безопасности комбинации будесонида и формотерола не имели существенных отличий от общей популяции.

У пациентов с ХОБЛ применение будесонида и формотерола для поддерживающей терапии может привести к повышению риска пневмонии. В ходе применения будесонида при ХОБЛ, кровоподтеки и пневмония встречались с частотой 10% и 6%, соответственно, что было значительно чаще, чем в группе плацебо.

В рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХОБЛ, получавших терапию комбинацией будесонида и формотерола, наиболее часто (≥ 3%) регистрировались назофарингит (9%), кровоподтеки (10%), пневмония (4 – 6%), боль в груди (3%), головная боль (3%), спазм мышц (3%).

Для нежелательных явлений, представляющих особый интерес, необходимо отметить, что большинство из них являются ожидаемыми для фармакологического класса β2-адреномиметиков и иГКС. Данные явления, за исключением инфекционных заболеваний (кандидоз полости рта, различные инфекции дыхательных путей, фарингит и др.), встречаются нечасто (< 1%) и включают метаболические нарушения (гипергликемия, гипокалиемия), нарушения со стороны органа зрения (катаракта, глаукома), снижение минеральной плотности костной ткани, эозинофильные состояния. В редких случаях встречается парадоксальный бронхоспазм.

**4.3. Собственные клинические исследования исследуемого препарата**

На момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется к проведению клиническое исследование III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

## Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 80 + 4,5 мкг и 160 + 4,5 мкг (РУ ЛСР-002623/07 от 15.12.2021 г.) Министерства Здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственный средств. Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=82ea8ee1-aab6-4324-9df1-7484fa2ca99e.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Budesonide/Formoterol Teva Pharma B.V (EMA/83618/202). 30 January 2020.
3. Pulmicort® Turbuhaler® (budesonide). Dry Powder for Oral Inhalation 100 mcg, 200 mcg, and 400 mcg/metered dose [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Nov 8, 2017.
4. Oxeze® Turbuhaler® (formoterol fumarate dihydrate). Dry Powder for Oral Inhalation 6 mcg/dose and 12 mcg/dose [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Apr 23, 2018.
5. Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol fumarate dihydrate dry powder for oral inhalation) [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Rev. February 8, 2021
6. Soulele K, Macheras P, Karalis V. On the pharmacokinetics of two inhaled budesonide/formoterol combinations in asthma patients using modeling approaches. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Feb;48:168-178. doi: 10.1016/j.pupt.2017.12.002.
7. Lakemedelsverket Medical Produst Agency (Sweden). Public Assessment Report Symbicort Turbuhaler, 160 micrograms/4.5 micrograms/inhalation, Symbicort mite Turbuhaler, 80 micrograms/4.5 micrograms/inhalation, Symbicort forte Turbuhaler, 320 micrograms/9 micrograms/inhalation, inhalation powder (Budesonide/Formoterol) (SE/H/229/01/E02, SE/H/230/01/E01, SE/H/229/02/E02)
8. Wildhaber JH, Devadason SG, Wilson JM, Roller C, Lagana T, Borgström L, LeSouëf PN. Lung deposition of budesonide from turbuhaler in asthmatic children. Eur J Pediatr. 1998 Dec;157(12):1017-22.
9. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol. 1998 Apr;101(4 Pt 1):457-63
10. Masoli M, Holt S, Weatherall M, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. Eur Respir J. 2004 Apr;23(4):552-8
11. Symbycort AC pMDI 80/4.5 mcg. FDA. CDER/Statistical Review and Evaluation (sNDA011929) –Jan, 2017. Электронный доступ: https://www.fda.gov/media/103877/download. Дата доступа: 02-окт-2023.
12. Meltzer EO, Pearlman DS, Eckerwall G, Uryniak T, DePietro M, Lampl K. Efficacy and safety of budesonide administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Dec;115(6):516-22.
13. Berger WE, Gillen M, Eckerwall G, Uryniak T, Trudo FJ, Lampl KL. Bronchodilator effect of single-dose formoterol administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma aged 6 to <12 years receiving budesonide. Allergy Asthma Proc. 2014 Mar-Apr;35(2):134-40.
14. Pearlman DS, Eckerwall G, McLaren J, Lamarca R, Puu M, Gilbert I, Jorup C, Sandin K, Lanz MJ. Efficacy and safety of budesonide/formoterol pMDI vs budesonide pMDI in asthmatic children (6-<12 years). Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Apr;118(4):489-499.e1
15. Symbycort® Inhalation Aerosol 80/4.5 mcg. FDA. CDER/Clinical Review (NDA 21 929, S013). Jul 28, 2016. Электронный доступ: https://www.fda.gov/media/103860/download. Дата доступа: 28-ноя-2023.
16. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1865-1876.
17. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Posluszna A, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1877-1887.
18. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract. 2007 May;61(5):725-36.
19. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet. 2006 Aug 26;368(9537):744-53.
20. O’Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstro¨m T, Bateman ED. Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005(171):129–136
21. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, Boulet LP, Naya IP, Hultquist C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. Curr Med Res Opin. 2004 Sep;20(9):1403-18.
22. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006 Feb;129(2):246-256.
23. Symbicort® Turbuhaler® (budesonide/formoterol (eformoterol) fumarate dihydrate) powder for inhalation [Australian Product Information]. (Doc ID-000377105) AstraZeneca. Rev. Jun-2022. [Electronic source] Access by: v11.0https://www.guildlink.com.au/gc/ws/astra/pi.cfm?product=appsimbi10717
24. Kuna P, Creemers JP, Vondra V, Black PN, Lindqvist A, Nihlen U, Vogelmeier C. Once-daily dosing with budesonide/formoterol compared with twice-daily budesonide/formoterol and once-daily budesonide in adults with mild to moderate asthma. Respir Med. 2006 Dec;100(12):2151-9.
25. Corren J, Korenblat PE, Miller CJ, O'Brien CD, Mezzanotte WS. Twelve-week, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and tolerability of budesonide and formoterol in one metered-dose inhaler compared with budesonide alone and formoterol alone in adolescents and adults with asthma. Clin Ther. 2007 May;29(5):823-843.
26. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. Drugs. 2006;66(17):2235-54.
27. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, Tattersfield A. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1392-7.
28. Мальчикова С.В., Видякина Е.Э. Оценка комплаентности и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Вятский медицинский вестник, 2016;4(52): 34-37
29. Чушкин М.И., Попова Л.А., Стручков П.В. Использование анкеты Госпиталя Святого Георга (SGRQ) для оценки качества жизни у больных, излеченных от туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(11): 39-41
30. Sears MR, Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. Respir Med. 2009 Dec;103(12):1960-8.
31. Sears MR, Radner F. Safety of formoterol in asthma clinical trials: an update. Eur Respir J. 2014 Jan;43(1):103-14.
32. Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B, Vinge I, Jemsby P, Ståhl E, Jerre F, Bergqvist PB. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. Respir Med. 2003 Jun;97(6):702-8.
33. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Osmanliev D. Therapeutic comparison of a new budesonide/formoterol pMDI with budesonide pMDI and budesonide/formoterol DPI in asthma. Int J Clin Pract. 2007 Nov;61(11):1874-83. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01574.x.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Комбинированный препарат DT-BUFO (МНН: будесонид + формотерол), капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг, является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному комбинированному препарату Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный (АстраЗенека АБ, Швеция). Лекарственный препарат DT-BUFO разработан дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм» и полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, и дозировке референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция), а также сопоставим референтному препарату по лекарственной форме. Препарат DT-BUFO и оригинальный препарат Симбикорт® Турбухалер® имеют отличия только в составе вспомогательных веществ.

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

Препарат DT-BUFO представляет собой комбинированное бронходилатирующее средство, обладающее аддитивным действием при БА и ХОБЛ. Будесонид является глюкокортикостероидом, который после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту обострений БА. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Формотерол – селективный агонист β2-адренорецепторов, который после ингаляции вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие формотерола дозозависимое, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции, и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема разовой дозы.

Основные принципы программы разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения сходны с таковыми для воспроизведенных препаратов в целом и рассматриваются в индивидуальном порядке, с учетом лекарственной формы и дозирующего устройства. Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

Оригинальный препарат будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) был ранее изучен в рамках обширной программы исследований токсичности, специфической активности и механизма действия *in vitro* и *in vivo*, доклинической фармакокинетики и фармакодинамики.

Будесонид – глюкокортикоид с высоким сродством к специфическим рецепторам глюкокортикоидов, которые взаимодействуют с кортизолом. В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* показано, что аффинность связывания будесонида с данными рецепторами примерно в 200 раз превышает таковую кортизола, а местная противовоспалительная активность 1000-кратно превосходит кортизол. Будесонид имеет высокое соотношение местной и системной активности по сравнению с другими глюкокортикоидами (беклометазоном, флуоцинолоном и триамцинолоном). В исследованиях *in vitro* формотерол являлся в 200 раз более сильным агонистом β2-рецепторов, чем по отношению к β1-рецепторам. В бронхиальных радиомеченых мембранах аффинность формотерола к β2-рецепторами была примерно в 2 раза выше, чем у сальметерола.

Данные по острой токсичности монокомпонентов, будесонида и формотерола, полученные из литературных источников, включали исследования с пероральным, подкожным, внутривенным и внутрибрюшинным введением у мышей и крыс, а также с подкожным введением у собак. Исследования острой токсичности для оригинального препарата были проведены при однократном ингаляционном введении на крысах (в дозах 97 + 3 мг/кг) и собаках (в дозах 737 + 22 мкг/кг). Летальность в исследованиях на обоих видах животных отсутствовала. Признаки токсичности у крыс включали снижение прибавки массы тела, снижение абсолютной и относительной массы селезенки, тимуса и надпочечников. У собак признаки токсичности включали покраснение слизистых оболочек, тремор тела, рвоту, жидкий стул, повышенное слюноотделение, катаральные явления в носу, диафрагмальное дыхание, покраснение кожи, синусовую и желудочковую тахикардию.

Токсичность будесонида и формотерола как монокомпонентов при многократном введении была изучена в серии исследований на грызунах (мышах крысах, кроликах) и собаках с пероральным, подкожным и ингаляционным введением продолжительностью от 5 дней до 12 месяцев. Исследования с многократным ингаляционным введением в течение 3 месяцев фиксированной комбинации будесонида + формотерола в дозе 51 + 2,7 мкг/кг-1.сут-1 на крысах и в дозе 50 + 2,7 мкг/кг-1.сут-1 на собаках показали, что комбинированное применение препаратов не потенцировало токсическое действие каждого из монокомпонентов. После многократного ингаляционного введения в течение 3 месяцев основные наблюдаемые признаки токсичности были преимущественно обусловлены будесонидом и включали изменения ряда лабораторных показателей (снижение количества лимфоцитов, глюкозы и кортизола, повышение уровня общего белка плазмы, холестерина, щелочной фосфатазы), влияние на органы иммунопоэза (снижение массы и/или атрофия тимуса, увеличение массы селезенки с лимфоидным истощением), снижение массы и/или атрофия надпочечников и некоторых других внутренних органов. У собак наблюдалась тахикардия, связанная с введением формотерола.

Будесонид обладал канцерогенным действием у крыс и мышей, повышая частоту развития глиом и опухолей печени. Канцерогенность формотерола проявлялась в дозозависимом увеличении частоты возникновения лейомиомы матки. Будесонид и формотерол не оказывали генотоксического действия в стандартном наборе тестов. Будесонид угнетал фертильность у самцов крыс при пероральном введении. Будесонид и формотерол оказывали эмбриоцидное и тератогенное действие у крыс при ингаляционном введении в дозах 1,01 + 0,057 и 6,8 + 0,39 мкг/кг/сут. Исследования влияния комбинации препаратов на пренатальное, постанатальное и ювенильное развитие не проводились.

Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

На основании полученных данных сопротивление воздушному потоку между устройствами, используемыми для доставки лекарственных препаратов CDA 180 (DT-BUFO) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®) признано эквивалентным. По основной группе каскадов (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи) и респирабельной фракции получено эквивалентное распределение частиц для будесонида и формотерола для лекарственных препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® (допустимый диапазон различий при оценке результатов *in vitro* составляет ± 15% при доверительном интервале 90%). По другим группам каскадов наблюдаются отличия, таким образом сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.* Тем не менее, в ходе *in vitro* исследования была установлена линейность всех дозировок исследуемого и референтного препаратов, что позволяет проводить исследование терапевтической эквивалентности только с одной из дозировок лекарственных препаратов.

Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется к проведению клиническое исследование III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Как отмечено выше, DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80/4,5 мкг, 160/4,5 мкг, 320/9 мкг - воспроизведенный препарат будесонида+формотерола, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и планируемыми к выпуску дозировкам, а также сопоставим по лекарственной форме референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция). В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата будесонида + формотерола.

Клинические исследования оригинального препарата фиксированной комбинации будесонида + формотерола включали исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев и пациентов, оценку фармакодинамики в исследованиях зависимости доза-ответ у здоровых добровольцев и пациентов с астмой, а также многочисленные исследования эффективности и безопасности в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. Во всех исследованиях продемонстрирована эффективность будесонида + формотерола в поддерживающей терапии БА и ХОБЛ, а также преимущество в пользу комбинированного лечения по сравнению с применением монокомпонентов и плацебо. Кроме того, в ряде клинических исследований подтверждена эффективность применения комбинации будесонида + формотерола в качестве средства для купирования симптомов бронхиальной астмы (режим «по требованию») и одновременного применения для поддерживающей терапии астмы и купирования симптомов (режим «единого ингалятора»).

Будесонид быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 30 минут после проведения ингаляции. Средняя доза будесонида, попавшего в легкие после ингаляции через устройство Турбухалер®, составляет 32-44% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляет примерно 49% от доставленной дозы. Формотерол быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 10 минут после проведения ингаляции. Средняя доза формотерола, попавшего в легкие после ингаляции через Турбухалер®, составляет 28-49% от доставленной дозы. Системная биодоступность составляет около 61% от доставленной дозы. Период полувыведения будесонида составляет около 2 часов, формотерола – в среднем 17 часов. Оригинальный препарат фиксированной комбинации будесонида и формотерола был биоэквивалентен монопрепаратам в отношении системного воздействия каждого из компонентов в течение 12 часов (AUC0-12), но не по Cmax. Более высокая экспозиция будесонида при применении комбинированного препарата приводила к несколько более выраженному снижению уровня кортизола в плазме, что не оказывало влияния на клиническую безопасность. Для формотерола при введении в составе комбинированного препарата максимальная концентрация в плазме крови совпадала с таковой для монопрепарата.

В исследовании переносимости и системной фармакодинамики комбинированного применения будесонида и формотерола в дозах, превышающих максимальную рекомендуемую дозу, у пациентов с астмой не выявлено отличий между утренним уровнем кортизола, концентрацией калия и лактата в плазме крови, а также артериального давления и ширине интервала QT/QTc при применении фиксированной комбинации и при совместном введении монокомпонентов. При сравнении AUC кортизола в течение 24 часов суточный уровень кортизола был на 9% ниже при применении фиксированной комбинации.

Оба компонента комбинации обладают дозозависимой эффективностью по показателю ОФВ1 у пациентов с астмой: будесонид в диапазоне доз от 100 до 800 мкг при введении 2 раза в день, формотерол – в диапазоне от 3 до 48 мкг. У пациентов с астмой легкой и умеренной степени тяжести 80% пользы (от максимальной суточной дозы 1600 мкг/сут) будесонида достигается при применении доз около 200–400 мкг/сут и 90% пользы – при введении доз 300–600 мкг/сут.

Исследования применения будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» продемонстрировали клинически значимое снижение годовой частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с тербуталином в режиме «по требованию» на 64% и отсутствие значимых различий по сравнению с поддерживающей терапией будесонидом в эквивалентной дозе (отношение долей 0,83 [95% ДИ: 0,59; 1,16]). Риск возникновения тяжелого обострения в течение первого года терапии при применении будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» был на 56% ниже по сравнению с тербуталином.

Применение будесонида + формотерола в дозе 160/4,5 мкг 2 раза в день в режиме «единого ингалятора» способствовало статистически и клинически значимому снижению частоты тяжелых обострений астмы и увеличению времени до первого события по сравнению с фиксированными дозами сальметерола + флутиказона 25/125 мкг и будесонида + формотерола 320/9 мкг (p = 0,0034 и р = 0,023 соответственно), а также по сравнению с поддерживающей терапией будесонидом + формотеролом 160/4,5 мкг в сочетании с формотеролом 4,5 мкг (p = 0,0048) или тербуталином 0,4 мкг (p < 0,0001) «по требованию».

У взрослых и подростков с легкой и умеренной степени тяжести астмой терапия низкими дозами будесонида + формотерола (80/4,5 мкг 2 ингаляции 1 раз в день) в режиме «единого ингалятора» способствовала более выраженной динамике утренней ПСВ через 6 месяцев лечения, чем поддерживающие дозы будесонида и тербуталин (различия между группами 25 л/мин; р < 0,001). Риск тяжелого обострения астмы был на 54% ниже в группе будесонида + формотерола, чем в группе сравнения (р = 0,0011).

При применении комбинации в режиме «единого ингалятора» частота обострений астмы, по объединенным данным, снизилась на 45-54% по сравнению с другими режимами (будесонид + формотерол в сочетании с тербуталином, будесонид + тербуталин). Уменьшение выраженности симптомов и применения терапии «по требованию», улучшение функции легких были более значительны, по сравнению со всеми другими группами. Не наблюдалось отличий между группами по выраженности симптомов, применению терапии для их купирования, снижению утреннего и вечернего ПСВ в периоды тяжелых обострений, что указывает на то, что тяжесть обострений у пациентов, получавших будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора» была сопоставима с таковой в других группах лечения. Пациенты, получавшие будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора», не использовали ингаляции для купирования симптомов в среднем 57% дней лечения. Не наблюдалось признаков развития толерантности к лечению.

Клинические исследования у взрослых и подростков с астмой показали, что поддерживающая терапия будесонидом + формотеролом в диапазоне доз 100/6 – 400/12 мкг была значительно более эффективна, чем монотерапия будесонидом при сравнении по всем первичным показателям эффективности (утренняя и вечерняя ПСВ, ОФВ1). По сравнению с монотерапией будесонидом при астме легкой степени тяжести комбинированное лечение будесонидом + формотеролом увеличивало время до первого легкого обострения (р = 0,02) и снижало относительный риск легких обострений на 26% (р = 0,02).

У взрослых и подростков с астмой средней и тяжелой степени тяжести поддерживающая терапия комбинацией будесонид + формотерол 2 раза в день в суточной дозе 1600/48 мкг была более эффективна, чем монотерапия будесонидом 2 раза в день в той же суточной дозе при оценке динамики утренней ПСВ в течение 12 недель лечения (среднее различие между группами 32,9 л/мин, р < 0,001). Статистически значимые улучшения наблюдались также по динамике вечерней ПСВ, общей оценке симптомов астмы, оценке дневных симптомов, бессимптомных дней, использования препаратов для купирования симптомов, дней без обращения за экстренной помощью, дней контроля над астмой, времени до первого легкого обострения и ОФВ1.

У пациентов с ХОБЛ эффективность комбинации будесонида и формотерола в дозах 200/6 и 400/12 мкг статистически значимо превосходила плацебо по следующим показателям: ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, количество обострений умеренной и тяжелой степени, утренняя и вечерняя ПСВ, общая оценка симптомов ХОБЛ, ночные пробуждения из-за симптомов ХОБЛ, качество жизни, связанное со здоровьем, оцененное с помощью анкеты SGRQ и применение КДБА. Эффективность комбинации будесонида и формотерола статистически значимо превосходила монотерапию будесонидом при оценке по показателям ОФВ1 после ингаляции бронходилататора, утренней и вечерней ПСВ и применения КДБА. По сравнению с формотеролом комбинированное применение будесонида и формотерола продемонстрировало статистически значимое снижение частоты обострений умеренной и тяжелой степени на 23-26% (меньше на 0,42 – 0,47 обострений на пациенто-лет). В одном из исследований в показании ХОБЛ наблюдалось статистически значимое улучшение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика (р = 0,002) и качества жизни при оценке по SGRQ (снижение на 3,3, p = 0,014) в пользу комбинации будесонид + формотерол по сравнению с формотеролом.

Комбинированное применение будесонида и формотерола в виде ингаляций обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, который сохраняется в течение длительного применения препарата. По сравнению с применением каждого из монокомпонентов комбинации, на фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ.

Частота нежелательных явлений в группах пациентов с бронхиальной астмой, получавших комбинацию будесонида и формотерола в рандомизированных клинических исследованиях, составляла 29-56% и была сопоставима с группами контроля в соответствующих исследованиях. Частота серьезных нежелательных явлений находилась в пределах 3-7%. Наиболее часто регистрируемые явления (≥ 3%) принадлежали к инфекционным состояниям и нарушениям со стороны дыхательной системы: инфекции дыхательных путей (5,5 - 20%), бронхит (1-7%), ухудшение течения астмы (3-14,7%), вирусные инфекции (3%), кандидоз полости рта (1-3,2%), назофарингит (8%), фарингит (2-9%), инфекции нижних дыхательных путей (3%), головная боль (5%), синусит (4%).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, являются ожидаемые для фармакологического класса β2-адреномиметиков нежелательные явления, такие как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Нежелательные реакции, характерные для фармакологических групп β2-агонистов и иГКС, включают хрипоту (1,1%), кандидоз полости рта (1,0%), тремор (0,6%), чувство сердцебиения (0,6%), пневмонию (0,6%), катаракту (0,5%), глаукому (0,07%). Частота данных явлений была сходна с таковой в группах сравнения.

Терапия будесонидом и формотеролом не была ассоциирована с повышенным риском смерти, или возникновением СНЯ, или нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, со стороны сердечно-сосудистой системы. Частота СНЯ, связанных с астмой, и частота НЯ, приведших к отмене терапии, была значительно ниже на фоне терапии будесонидом и формотеролом по сравнению с альтернативными схемами. При этом реже наблюдались случаи отмены фиксированной комбинации, что может отражать лучшую приверженность к лечению по сравнению с совместным использованием монопрепаратов.

У пациентов с ХОБЛ применение будесонида и формотерола для поддерживающей терапии может привести к повышению риска пневмонии. 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 (р < 0,001 и р < 0,01, соответственно).

**Оценка пользы**

Программа клинической разработки препарата DT-BUFO для регистрации в России и на территории ЕАЭС включает исследование фармакокинетики, сравнительной экспозиции и безопасности с участием здоровых добровольцев (I фаза) и исследование III фазы у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA.

Медицинской пользы от участия в исследовании I фазы для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования. В исследование будут включаться здоровые добровольцы мужского и женского пола, которые будут получать исследуемый и референтный препарат в условиях блокады активированным углем и в условиях без блокады. Добровольцы будут распределены в 3 независимые подгруппы – подгруппу А, в которой препараты будут применяться в дозировке 80/4,5 мкг натощак, подгруппу B, в которой препараты будут применяться в дозировке 160/4,5 мкг натощак, и подгруппу C, в которой препараты будут применяться в дозировке 320/9 мкг натощак. Таким образом, добровольцы получат по 2 приема исследуемого препарата DT-BUFO и по 2 приема референтного препарата Симбикорт® Турбухалер® за исследование. Интервал между приемами будет составлять 7 дней.

Польза от участия в исследовании III фазы для пациентов с БА заключается в возможности получения эффективной поддерживающей противовоспалительной и бронходилатирующей терапии, которая нацелена на улучшение функции легких, достижение устойчивого контроля над симптомами заболевания и снижение частоты обострений астмы.

В исследование III фазы будут включаться взрослые пациенты с частично контролируемой БА, которым необходима терапия 3 ступени по GINA (преимущественно низкие дозы иГКС + ДДБА). Комбинация будесонид + формотерол будет вводиться в дозировке 160 мкг + 4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день (суточная доза составляет 320+9 мкг) день в течение 12 недель. Пациенты будут в равном соотношении распределены в 2 группы терапии для получения исследуемого препарата DT-BUFO и референтного оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер® в сочетании с КДБА (сальбутамолом) для купирования симптомов заболевания в режиме по требованию.

Клинические исследования у взрослых и подростков с астмой средней степени тяжести показали, что поддерживающая терапия будесонидом + формотеролом в дозе 80 мкг + 4,5 мкг/доза по 2 ингаляции 2 раза в день была значительно более эффективна, чем соответствующие дозы будесонида и формотерола по отдельности, а также плацебо при сравнении по большинству показателей эффективности (утренняя и вечерняя ПСВ, ОФВ1, общая оценка симптомов астмы, доля бессимптомных дней и др).

Кроме указанного выше клинического исследования I фазы, какие-либо иные собственные клинические исследования препарата DT-BUFO на территории России или за рубежом не проводились. До начала программы клинической разработки препарата DT-BUFO проведено *in vitro* исследование сравнительной оценки аэродинамических свойств на каскадном импакторе нового поколения и показаны различия по нескольким группам каскадов. Сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.*

Таким образом, участники клинических исследований получат безопасный препарат, не способный навредить здоровью добровольца в ходе исследования I фазы, а в случае исследования III фазы с участием пациентов – эффективную и безопасную терапию по поводу частично контролируемой БА, в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма (дети/ взрослые)», 2021[[12]](#footnote-12).

**Оценка риска**

Препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Симбикорт® Турбухалер®. В связи с этим риски, связанные с применением препарата DT-BUFO, ожидаются такие же, как и при терапии оригинальным препаратом Симбикорт® Турбухалер®.

На фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями являются тремор и ощущение сердцебиения, которые имеют умеренную степень выраженности и купируются самостоятельно через несколько дней после начала лечения.

В Таблице 5-1 представлен обзор нежелательных реакций на комбинацию будесонида и формотерола с указанием частоты. Нежелательные реакции представлены в соответствии с кодированием словаря терминов MedDRA по классам систем органов и частоте встречаемости в популяции: очень часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 – < 1/10, нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100, редко ≥ 1/10 000 – < 1/1000, очень редко < 1/10 000 и не известно (нельзя оценить по имеющимся данным). В каждой частотной группе неблагоприятные реакции представлены в порядке убывания серьезности [1, 2].

**Таблица 5-1.** Обзор нежелательных реакций на применение комбинации будесонида и формотерола.

| **Система классов органов** | **Частота** | **Термин** |
| --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Часто | Кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ) |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Редко | Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (например, дерматит, экзантема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек и анафилактическая реакция) |
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Очень редко | Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержка роста, снижение минеральной плотности костной ткани |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания | Редко | Гипокалиемия |
|  | Очень редко | Гипергликемия |
| Нарушения со стороны психики | Нечасто | Психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушение сна, агрессия |
| Очень редко | Депрессия, нарушения поведения (главным образом, у детей) |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головная боль, тремор |
| Нечасто | Головокружение |
| Очень редко | Нарушение вкуса |
| Нарушение со стороны органа зрения | Нечасто | Нечеткость зрения |
| Очень редко | Катаракта, глаукома |
| Нарушения со стороны сердца и сосудов | Часто | Ощущение сердцебиения |
| Нечасто | Тахикардия |
| Редко | Аритмия (фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия) |
| Очень редко | Стенокардия, колебания артериального давления, удлинение интервала QTc |
| Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения | Часто | Кашель, хрипота, легкое раздражение слизистой оболочки глотки |
| Редко | Бронхоспазм |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Нечасто | Тошнота |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Нечасто | Кровоподтеки |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Нечасто | Мышечные судороги |

**Нежелательные реакции, по данным постмаркетингового применения**

*Нарушения со стороны сердца:* стенокардия напряжения, тахикардия, сердечная аритмия (например, фибрилляция предсердий, экстрасистолия), чувство учащенного сердцебиения.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* гиперкортицизм, задержка роста.

*Нарушения со стороны глаз:* катаракта, глаукома, повышение внутриглазного давления.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* кандидоз полости рта и глотки, тошнота.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* немедленные и отсроченные реакции гиперчувствительности, такие как анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, сыпь, дерматит, зуд.

*Нарушения со стороны метаболизма и обмена веществ:* гипергликемия, гипокалиемия.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* спазм мышц.

*Нарушения со стороны нервной системы:* тремор, головокружение, головная боль.

*Нарушения со стороны психики:* нарушение поведения, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, возбужденное состояние, депрессия, беспокойство.

*Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:* хрипота, кашель, раздражение горла.

*Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:* кровоподтеки на коже.

*Сосудистые нарушения:* гипотензия, гипертензия.

**Оценка риска в клиническом исследовании I фазы по протоколу № CR03906364**

В клиническом исследовании сравнительной биодоступности у здоровых добровольцев с применением/без блокады активированным углем добровольцы сообщали о НЯ легкой или средней степени тяжести: наиболее распространенными были головная боль и головокружение. Не наблюдалось никаких клинически значимых результатов в лабораторных данных или жизненно-важных показателях [3].

У здоровых добровольцев, которые впервые подвергались воздействию формотерола, введенного ингаляционно через Турбухалер® наблюдался дозозависимый тремор легкой или умеренной выраженности, препарат в дозах до 48 мкг включительно не оказывал статистически значимого влияния на частоту пульса у здоровых добровольцев и пациентов с астмой по сравнению с плацебо. Клинически значимое увеличение частоты пульса наблюдалось у здоровых добровольцев после получения кумулятивной дозы 72 мкг формотерола. Также введение этой дозы вызывало у здоровых субъектов клинически незначимое повышение систолического и снижение диастолического артериального давления. Существует зависимость «экспозиция – ответ» в отношении удлинения интервала QTc при введении однократной дозы 24 мкг формотерола у здоровых субъектов. Также у здоровых добровольцев отмечалось снижение уровня калия в плазме крови после ингаляционного введения формотерола, но наблюдалось быстрое возникновение толерантности к гипокалиемическому эффекту. Применение высокой кумулятивной дозы формотерола у здоровых добровольцев было связано с клинически не значимым увеличением уровня глюкозы и лактата в плазме [4].

В клиническом исследовании будесонида с участием здоровых добровольцев-мужчин нежелательные явления в основном были легкой степени тяжести и связаны с приемом препарата, СНЯ не возникало. Общая частота нежелательных явлений во время исследования была низкой [5].

Допустимость включения как мужчин, так и женщин в клинические исследования будесонида и формотерола подтверждается рекомендациями FDA по проведению исследований будесонида+формотерола [6], а также данными ранее проводимых исследований[[13]](#footnote-13).С целью обеспечения максимальной безопасности применения будесонида+формотерола у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению будесонида+формотерола у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема будесонида+формотерола беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге, перед каждым приемом препаратов и в периоде наблюдения.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с будесонидом+формотеролом, в исследовании будет запрещен. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль параметров безопасности. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

**Оценка риска в клиническом исследовании III фазы по протоколу № CR03906196**

Комбинация будесонида и формотерола обладает благоприятным профилем безопасности и хорошо переносится даже при длительном применении в течение 12 месяцев и более. В клинических исследованиях БА у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями (≥ 1%) были кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки, головная боль, тремор, ощущение сердцебиения, кашель, хрипота, легкое раздражение слизистой оболочки глотки.

В рамках клинического исследования по протоколу № CR03906196 безопасность пациентов будет дополнительно обеспечена наличием строгих критериев включения/ невключения, исключающих участие в исследовании пациентов с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений. Так, например, в исследование не будут включаться пациенты с наличием в анамнезе жизнеугрожающей астмы, парадоксального бронхоспазма, пациенты с другими серьезными заболеваниями легких, тяжелой сердечно-сосудистой патологией, эндокринной патологией, с наличием в анамнезе глаукомы, катаракты, рецидивирующего герпеса, рецидивирующего орофарингеального кандидоза, недавно перенесенными инфекционными заболеваниями любой локализации, гиперчувствительностью к препарату и его компонентам. Также в рамках исследования будут предусмотрены все возможные риски, связанные с проведением процедур исследования.

Учитывая все вышеизложенное, соотношение риска и пользы для участников исследования оценивается как благоприятное.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

Показания к применению DT-BUFO включают:

***Для дозировки 80 мкг + 4,5 мкг***

* Бронхиальная астма, для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений.

***Для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг***

* Бронхиальная астма (для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов, и снижение риска обострений.

Препарат подходит для терапии бронхиальной астмы любой степени тяжести, при целесообразности применения ингаляционных глюкокортикостероидов.

* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в качестве симптоматической терапии у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами.

***Для дозировки 320 мкг + 9 мкг***

* Бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов и β2-адреностимуляторов короткого действия, или адекватно контролируемая ингаляционными глюкокортикостероидами и β2-адреностимуляторами длительного действия);
* ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с ХОБЛ с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного и с обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами).

### 5.3.2. Противопоказания

***Для дозировок 80 мкг + 4,5 мкг и 160 мкг + 4,5 мкг***

* Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.
* Детский возраст до 6 лет.
* Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

***Для дозировки 320 мкг + 9 мкг***

* Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.
* Детский возраст до 12 лет.
* Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**5.3.3. Применение с осторожностью**

Будесонид+формотерол следует применять с осторожностью при туберкулезе легких (активная или неактивная форма), грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях органов дыхания, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, сахарном диабете, снижении функции коры надпочечников, неконтролируемой гипокалиемии, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, тяжелой артериальной гипертензии, аневризме любой локализации, или других тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях (ишемической болезни сердца, тахиаритмии или сердечной недостаточности тяжелой степени), удлинении интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала), беременности, периоде грудного вскармливания.

### 5.3.4. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Нет клинических данных о совместном использовании будесонида и формотерола во время беременности.

Во время беременности комбинацию будесонида и формотерола следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы.

**Период грудного вскармливания**

Ингалируемый будесонид выделяется с грудным молоком, однако при применении в терапевтических дозах воздействия на ребенка не отмечено. Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко женщин. Комбинация будесонида и формотерола может быть назначена кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.

**Влияние на фертильность**

Специальных рекомендаций для женщин с сохранным репродуктивным потенциалом нет. Отсутствуют данные о влиянии будесонида и формотерола на фертильность у человека. Доклинические исследования продемонстрировали снижение фертильности у самцов крыс при многократном пероральном введении формотерола в дозе 15 мг/кг (экспозиция, примерно 1300-кратно превышающая терапевтические дозы для человека).

### 5.3.5. Способ применения и дозы

Для ингаляционного применения.

**Для дозировки 80 мкг + 4,5 мкг**

Будесонид+формотерол не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы.

Подбор дозы будесонида+формотерола происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы препарата.

Пациенты должны находиться под постоянным контролем врача для адекватного подбора дозы будесонида+формотерола.

Будесонид+формотерол можно применять в соответствии с различными подходами к терапии:

В. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием.

С. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза).

**В. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием**

При необходимости поддерживающей терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и агониста β2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и в дополнение для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе препарат для облегчения симптомов. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием в особенности показан пациентам с:

* Недостаточным контролем над бронхиальной астмой и необходимостью в частом использовании препаратов для купирования приступов / симптомов;
* Наличием в анамнезе обострений бронхиальной астмы, требовавшим медицинского вмешательства.

*Взрослые и подростки (12 лет и старше):* рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. При возникновении симптомов принимается 1 дополнительная ингаляция. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа.

Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии.

Требуется тщательный контроль за дозозависимыми побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций для купирования приступов.

*Дети до 12 лет:* Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет.

**С. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза)**

При необходимости поддерживающей терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и агониста β2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать будесонид+формотерол в фиксированной суточной дозе и использовать отдельный бронходилататор короткого действия для облегчения симптомов.

*Взрослые (18 лет и старше):* 1 - 2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в сутки.

*Подростки (12-17 лет):* 1 - 2 ингаляции два раза в сутки.

*Дети в возрасте 6-11 лет*: 1-2 ингаляции два раза в сутки.

*Дети до 6 лет:* Будесонид+формотерол не рекомендован детям до 6 лет.

Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в сутки, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в сутки в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия бронходилататором длительного действия в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом.

В том случае, если отдельным пациентам требуется иная комбинация доз действующих веществ, чем в препарате будесонид+формотерол, следует назначить β2-адреномиметики и/или глюкокортикостероиды в отдельных ингаляторах.

Увеличение частоты использования β2-адреномиметиков короткого действия является показателем ухудшения общего контроля над заболеванием и требует пересмотра противоастматической терапии.

*Особые группы пациентов*: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о применении комбинации будесонида и формотерола пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол, главным образом, выводятся почками при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата.

**Для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг**

**Бронхиальная астма**

Подбор дозы будесонида+формотерола происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы препарата.

Пациенты должны находиться под постоянным контролем врача для адекватного подбора дозы будесонида+формотерола.

Будесонид+формотерол можно применять в соответствии с различными подходами к терапии:

А. Будесонид+формотерол для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием (пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести).

В. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием.

В качестве альтернативы, будесонид+формотерол можно применять в виде терапии в фиксированной дозе.

С. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза).

**А. Будесонид+формотерол для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием (пациенты с бронхиальной астмой легкой степени тяжести).**

Будесонид+формотерол принимается по требованию для облегчения симптомов бронхиальной астмы при их развитии и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой (или для профилактики симптомов в ситуациях, по оценке пациента способных спровоцировать приступ бронхиальной астмы). Формотерол обеспечивает быстрое начало действия (в течение 1-3 минут) с длительной бронходилатацией (как минимум 12 часов после приема однократной дозы) при обратимой обструкции дыхательных путей. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе препарат для облегчения симптомов.

Врачу следует обсудить экспозицию аллергена и объем физической нагрузки с пациентом и учитывать их при рекомендации частоты приема препарата.

*Взрослые и подростки (12 лет и старше):* Пациенты должны принимать 1 ингаляцию по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой, для контроля бронхиальной астмы. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа.

Обычно не требуется более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для повторной оценки состояния и пересмотра терапии и бронхиальной астмы.

Требуется тщательный контроль за дозозависимым и побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций по требованию.

*Дети до 12 лет:* эффективность и безопасность будесонида+формотерола для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием у детей в возрасте до 12 лет не изучены.

**В. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием**

При необходимости поддерживающей терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и агониста β2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и в дополнение для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе препарат для купирования приступов / симптомов с противовоспалительным действием в особенности показан пациентам с:

* Недостаточным контролем над бронхиальной астмой и необходимостью в частом использовании препаратов для купирования приступов / симптомов;
* Наличием в анамнезе обострений бронхиальной астмы, требовавшим медицинского вмешательства.

Врачу следует обсудить экспозицию аллергена и объем физической нагрузки с пациентом и учитывать их при рекомендации частоты приема препарата.

*Взрослые и подростки (12 лет и старше):* Пациенты должны принимать 1 ингаляцию по требованию при развитии симптомов и для профилактики бронхоконстрикции, вызванной аллергенами или физической нагрузкой, для контроля бронхиальной астмы. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Пациенты также принимают рекомендованную поддерживающую дозу – 2 ингаляции в сутки, по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза 2 ингаляции два раза в сутки.

Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для повторной оценки и пересмотра поддерживающей терапии.

Требуется тщательный контроль за дозозависимыми побочными эффектами у пациентов, использующих большое количество ингаляций по требованию.

*Дети до 12 лет:* Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов/симптомов с противовоспалительным действием не рекомендуется детям в возрасте до 12 лет.

**С. Будесонид+формотерол в качестве поддерживающей терапии (фиксированная доза)**

При необходимости поддерживающей терапии комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида и агониста β2-адренорецепторов длительного действия, пациент может принимать будесонид+формотерол в фиксированной суточной дозе и использовать отдельный бронходилататор короткого действия для облегчения симптомов.

*Взрослые (18 лет и старше):* 1 - 2 ингаляции два раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в сутки.

*Подростки (12-17 лет):* 1 - 2 ингаляции два раза в сутки.

*Дети в возрасте 6-11 лет*: Для детей в возрасте 6-11 лет доступен препарат в меньшей дозировке (80 мкг+4,5 мкг).

*Дети до 6 лет:* Будесонид+формотерол не рекомендован детям до 6 лет.

Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в сутки, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в сутки в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия бронходилататором длительного действия в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом.

В том случае, если отдельным пациентам требуется иная комбинация доз действующих веществ, чем в препарате будесонид+формотерол, следует назначить β2-адреномиметики и/или глюкокортикостероиды в отдельных ингаляторах.

Увеличение частоты использования β2-адреномиметиков короткого действия является показателем ухудшения общего контроля над заболеванием и требует пересмотра противоастматической терапии.

**ХОБЛ**

*Взрослые:* 2 ингаляции два раза в сутки.

*Особые группы пациентов:* нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о применении будесонида+формотерола пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол, главным образом, выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Инструкция по проведению ингаляций

**Для дозировки 320 мкг + 9 мкг**

**Бронхиальная астма**

Будесонид+формотерол не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы будесонида+формотерола происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы препарата.

В том случае, если отдельным пациентам требуется иная комбинация доз активных компонентов, чем в ингаляторах с фиксированной комбинацией, следует назначить β2-адреномиметики и/или иГКС в отдельных ингаляторах.

Пациентам следует регулярно посещать врача для контроля оптимальной дозы препарата. Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы при приеме 2 раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема один раз в день, в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия бронходилататором длительного действия в комбинации с иГКС.

Увеличение частоты приема бронходилататоров в качестве препаратов неотложной помощи указывает на ухудшение течение основного заболевания и служит основанием для пересмотра тактики лечения БА.

*Взрослые (18 лет и старше):* 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2 ингаляций два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема 2 раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

*Подростки (12-17 лет):* 1 ингаляция 2 раза в день.

*Дети до 12 лет:* Будесонид+формотерол в дозе 320 мкг + 9 мкг не рекомендован детям до 12 лет ввиду отсутствия клинических данных. Препарат в данной дозировке предназначен только для поддерживающей терапии.

**ХОБЛ**

*Взрослые:* 1 ингаляция 2 раза в день.

*Особые группы пациентов****:*** нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме комбинации будесонида и формотерола пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол, главным образом, выводятся почками при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата.

**Инструкции для правильного использования ингалятора**

**Инструкция по применению ингалятора (Турбухалер®)**

Турбухалер®– многодозовый ингалятор, позволяющий дозировать и вдыхать препарат в очень маленьких дозах. Когда доброволец делает вдох, порошок из Турбухалера® доставляется в легкие. Доброволец должен сильно и глубоко вдохнуть через мундштук.



*Подготовка Турбухалера® к первому использованию:*

Перед первым использованием Турбухалера® необходимо подготовить его к работе.

1. Отвинтить и снять колпачок.
2. Держать ингалятор вертикально красным дозатором вниз. Не следует держать ингалятор за мундштук, когда поворачивают дозатор. Повернуть дозатор до упора в одном направлении (неважно, по часовой стрелке или против часовой стрелки), а затем также до упора в противоположном направлении. Во время поворота дозатора доброволец услышит щелчок. Выполнить описанную процедуру дважды.

Ингалятор готов к использованию, и доброволец не должен повторять данную процедуру подготовки Турбухалера®к работе перед каждым использованием.



*Процедура ингаляции с введением одной дозы:*

1. Отвинтить и снять колпачок.
2. Держать ингалятор вертикально красным дозатором вниз. Не следует держать ингалятор за мундштук, когда поворачивают дозатор. Для того чтобы отмерить дозу, повернуть дозатор до упора в одном направлении (неважно, по часовой стрелке или против часовой стрелки), а затем также до упора в противоположном направлении. Во время поворота дозатора слышен щелчок.
3. Выдохнуть. Не выдыхать через мундштук.
4. Осторожно поместить мундштук между зубами, сжать губы и вдохнуть сильно и глубоко через рот. Мундштук не жевать и не сжимать зубами.



1. Перед тем как выдохнуть, вынуть ингалятор изо рта.
2. Если требуется ингаляция более чем одной дозы, необходимо повторить шаги 2–5.
3. Закрыть ингалятор колпачком, проверить, что колпачок ингалятора тщательно завинчен.
4. Прополоскать рот водой, не глотая.

**Важно!**

Не следует пытаться снять мундштук, поскольку он закреплен на ингаляторе и не снимается. Мундштук Турбухалера® вращается, но не следует поворачивать его без необходимости.

Поскольку количество вдыхаемого порошка очень мало, доброволец, возможно, не почувствует вкус порошка после ингаляции. Однако если доброволец следовал инструкции, то он может быть уверен в том, что вдохнул (ингалировал) необходимую дозу препарата.

Если доброволец перед принятием препарата по ошибке повторил процедуру для загрузки ингалятора больше чем 1 раз, при ингаляции он все равно получит одну дозу препарата. В то время как индикатор доз покажет общее количество отмеренных доз.

Звук, который доброволец слышит, встряхивая ингалятор, производится осушающим агентом, а не лекарством.

**Замена ингалятора**

Индикатор доз показывает приблизительное количество доз, оставшихся в ингаляторе, отсчет доз заполненного Турбухалера® начинается с 60-й или 120-й дозы (в зависимости от общего количества доз приобретенного Турбухалера®).

https://app.rlsnet.ru/api/storage/picture_in_description/jpg/1091_1

Индикатор показывает интервал в 10 доз, поэтому он не показывает каждую отмеренную (загруженную) дозу.

Доброволец может быть уверен, что Турбухалер® доставляет необходимую дозу препарата, даже если он не замечает изменения в окне индикатора доз.

Появление красного фона в окне индикатора доз означает, что в Турбухалере® осталось 10 доз препарата. При появлении цифры 0 на красном фоне в середине окна доз ингалятор должен быть заменен.

https://app.rlsnet.ru/api/storage/picture_in_description/jpg/1092_1

Необходимо заметить, что даже когда окно индикатора доз показывает цифру 0, дозатор продолжает поворачиваться. Однако индикатор доз прекращает фиксировать количество доз (престает двигаться) и в окне доз ингалятора остается цифра 0.

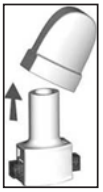
**Очистка**

Регулярно (раз в неделю) необходимо очищать мундштук снаружи сухой тканью.

Не использовать воду или другие жидкости для очистки мундштука.

**Инструкция по применению ингалятора (DT-BUFO)**

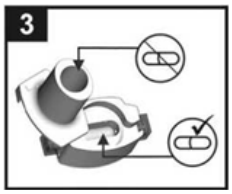
* 1. Снять защитный колпачок с ингалятора



* 1. Взяться за середину мундштука и основание ингалятора, повернуть мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе, и открыть ячейку для капсулы в основании ингалятора.



* 1. Сухими руками взять одну капсулу и поместить капсулу в ячейку для капсул. Никогда не кладите капсулу непосредственно в мундштук, в противном случае возникнет угроза попадания капслуы в дыхательные пути и удушья. Не глотайте капсулу, так как препарат предназначен строго для ингаляционного применения.



* 1. Закрыть мундштук, вращая его в противоположную сторону от указания стрелки, удерживая ингалятор в вертикальном положении.



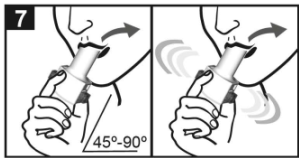
* 1. Удерживая ингалятор в вертикальном положении, нажать на кнопки в основании ингалятора и проткнуть капсулу. Полностью отпустить обе кнопки.



* 1. Перед тем, как поместить мундштук ингалятора в рот, сделать полный, насколько это возможно, выдох в сторону. Нельзя выдыхать в ингалятор.



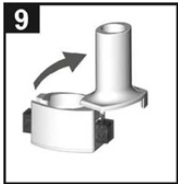
* 1. Держать ингалятор в руке необходимо так, как показано на рисунке, не задевая кнопки и не закрывая отверстия для входа воздуха. Вложить мундштук ингалятора в рот и плотно сжать губы вокруг него. Сделать быстрый, равномерный, максимально глубокий, насколько это возможно, вдох. Во время вдоха должен быть характерный дребезжащий звук, издаваемый капсулой при вращении и рассеивании препарата. Отсутствие дребезжащего звука свидетельствует о блокировке капсулы, в результате чего препарат не рассеивается из капсулы. Если этот звук не слышно, следует немного изменить положение ингалятора или слегка постучать пальцем по основанию ингалятора, после чего повторить вдох.



* 1. Вынуть мундштук изо рта и задержать дыхание как можно дольше. Затем медленно выдохнуть. Нельзя выдыхать через мундштук.



* 1. Открыть ячейку для капсул: взяться за середину мундштука и основание ингалятора, повернуть мундштук по направлению, указанному стрелкой на корпусе.



* 1. Извлечь капсулу и визуально проверить ее на наличие проколов и порошка внутри:
* если капсула не проколота и содержит порошок, повторно вставить ее в ячейку для капсул и повторить процедуру ингаляций, начиная с пункта 4.
* если капсула пустая, то получена полная доза препарата, и эту капсулу нужно выбросить.
  1. После использования, при необходимости, протереть мундштук сухой салфеткой, закрыть мундштук и надеть на ингалятор защитный колпачок. Поскольку вдыхаемого порошка очень мало, возможно не почувствовать вкус порошка после ингаляции. Однако если следовать инструкции, то можно быть уверенным в том, что необходимая доза препарата получена.

**Как очищать ингалятор**

Регулярно (не реже 1 раза в неделю) очищайте мундштук снаружи сухой салфеткой. Не используйте воду или другие жидкости для очистки мундштука.

**5.3.6. Побочное действие**

На фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с применением препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и ощущение сердцебиения; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и купируются самостоятельно через несколько дней после начала лечения.

В Таблице 5-1 представлен обзор нежелательных реакций на комбинацию будесонида и формотерола с указанием частоты [1, 2]. Нежелательные реакции представлены в соответствии с кодированием словаря терминов MedDRA по классам систем органов и частоте встречаемости в популяции: очень часто ≥ 1/10, часто ≥ 1/100 – < 1/10, нечасто ≥ 1/1000 – < 1/100, редко ≥ 1/10 000 – < 1/1000, очень редко < 1/10 000 и не известно (нельзя оценить по имеющимся данным). В каждой частотной группе неблагоприятные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 5-1.** Обзор нежелательных реакций на применение комбинации будесонида и формотерола.

| **Система классов органов** | **Частота** | **Термин** |
| --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Часто | Кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ) |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Редко | Реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (например, дерматит, экзантема, крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек и анафилактическая реакция) |
| Нарушения со стороны эндокринной системы | Очень редко | Синдром Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержка роста, снижение минеральной плотности костной ткани |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания | Редко | Гипокалиемия |
| Очень редко | Гипергликемия |
| Нарушения со стороны психики | Нечасто | Психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушение сна, агрессия |
| Очень редко | Депрессия, нарушения поведения (главным образом, у детей) |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Головная боль, тремор |
| Нечасто | Головокружение |
| Очень редко | Нарушение вкуса |
| Нарушение со стороны органа зрения | Нечасто | Нечеткость зрения |
| Очень редко | Катаракта, глаукома |
| Нарушения со стороны сердца и сосудов | Часто | Ощущение сердцебиения |
| Нечасто | Тахикардия |
| Редко | Аритмия (фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия) |
| Очень редко | Стенокардия, колебания артериального давления, удлинение интервала QTc |
| Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения | Часто | Кашель, хрипота, легкое раздражение слизистой оболочки глотки |
| Редко | Бронхоспазм |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Нечасто | Тошнота |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Нечасто | Кровоподтеки |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Нечасто | Мышечные судороги |

Системное действие ингаляционных глюкокортикостероидов может встречаться при применении высоких доз в течение продолжительного времени.

Применение β2-адреномиметиков может приводить к увеличению содержания в крови инсулина, свободных жирных кислот, глицерола и кетоновых тел.

**Описание некоторых нежелательных реакций**

**Кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки**

Применение будесонида в терапевтических дозах может вызвать появление дрожжеподобных грибов *Candida albicans* во рту и глотке. Орофарингеальный кандидоз регистрировался как в клинических исследованиях у пациентов с астмой, ХОБЛ, так и в постмаркетинговом периоде использования препарата, при этом частота возникновения около 1%. Степень проникновения орофарингеального кандидоза в дыхательные пути неизвестна, при его возникновении требуется проведение местной противогрибковой терапии на фоне продолженного лечения комбинацией будесонида и формотерола.

**Метаболические изменения**

Как и другие β-адренергические средства, в редких случаях (< 1%) формотерол может вызывать обратимые метаболические изменения (гипергликемия, гипокалиемия). Вследствие обратимого гипергликемического эффекта β2-агонистов, на начальном этапе лечения необходим дополнительный контроль уровня глюкозы у пациентов с диабетом. У пациентов с гипотиреозом эффект кортикостероидов более выражен.

**Снижение минеральной плотности костной ткани**

Снижение минеральной плотности костной ткани наблюдается при длительном приеме иГКС, клиническое значение небольших изменений минеральной плотности костной ткани в отношении частоты возникновения переломов неизвестно. Предрасполагающими факторами риска являются длительная иммобилизация, хроническое употребление алкоголя, семейный анамнез остеопороза, постменопаузальный статус, употребление табака, пожилой возраст, плохое питание или хроническое употребление препаратов, влияющих на костную массу (например, противосудорожные препараты, пероральные ГКС).

**Эозинофильные состояния**

В редких случаях у пациентов, принимающих иГКС, могут наблюдаться системные эозинофильные состояния, при этом у некоторых пациентов наблюдаются клинические признаки васкулита, соответствующего эозинофильному гранулематозу с полиангиитом (ранее синдром Черджа-Стросса). Эти явления часто связаны со снижением дозы и/или отменой пероральной терапии ГКС после введения иГКС. Для лечения данного состояния назначаются системные ГКС. Причинно-следственная связь между приемом иГКС и эозинофильными состояниями не установлена.

**Инфекции**

Пациенты, принимающие иммунодепрессанты, более восприимчивы к инфекциям. Лица, не имеющие в анамнезе детские инфекционные заболевания (ветрянка, корь), могут иметь более тяжелое или даже фатальное течение данных заболеваний и должны проявлять особую осторожность, чтобы избежать воздействия. Влияние дозы, пути и продолжительности введения ГКС, а также основного заболевания и медикаментозного анамнеза в отношении ГКС, на риск развития диссеминированной инфекции неизвестно. При контакте с возбудителем проводится иммунопрофилактика с помощью соответствующего иммуноглобулина. При возникновении ветряной оспы лечение проводится с помощью противовирусных средств.

ГКС могут маскировать некоторые признаки инфекции, могут возникнуть новые инфекции. Во время терапии иГКС наблюдалось снижение устойчивости к локализованной инфекции, что может потребовать лечения или прекращения введения будесонида + формотерола.

В открытом 6-месячном рандомизированном исследовании в параллельных группах проводилось сравнение безопасности фиксированной комбинации будесонида и формотерола в качестве поддерживающей терапии астмы по сравнению с использованием будесонида и формотерола в виде отдельных ингаляторов. Наиболее частыми нежелательными реакциями были инфекции дыхательных путей, регистрируемые у 55% и 46% пациентов, соответственно. Также наблюдались вирусные инфекции (11% и 8%), фарингит (8% и 6%), синусит (6% и %), ринит (6% и 3%), бронхит (4% и 6%) в группах фиксированной комбинации и отдельного применения ингаляторов, соответственно.

По обобщенным данным контролируемых исследований, частота инфекционных заболеваний составляет около 10% для пациентов с БА и ХОБЛ.

**Офтальмологические заболевания**

После длительного применения иГКС у пациентов наблюдались глаукома, повышение внутриглазного давления и катаракта как при применении в постмаркетинговом периоде, так и в рамках контролируемых исследований. Частота данных явлений в клинических исследованиях составляла менее 0,1%. Тщательный мониторинг необходим у пациентов с нарушением зрения или повышенным внутриглазным давлением, глаукомой и/или катарактой в анамнезе.

**Пневмония**

Пневмония является часто регистрируемым побочным явлением у пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию иГКС. Клинические симптомы пневмонии и обострения ХОБЛ часто совпадают. Абсолютный риск развития пневмонии для будесонида низок. Заболеваемость пневмонией и другими инфекциями легких оценивалась в двух 12-месячных исследованиях с участием 1834 пациентов с ХОБЛ. В двух исследованиях наблюдалось незначительно более высокая частота легочных инфекций, отличных от пневмонии (бронхита, ОРВИ) у пациентов, получающих комбинацию будесонида и формотерола в дозе 200/6 мкг (× 2 ингаляции) 2 раза в день (13,0%), по сравнению с пациентами, получавшими формотерол 6 мкг (× 2 ингаляции) 2 раза в день (11,4%), будесонид 200 мкг (× 2 ингаляции) 2 раза в день (9,9%) или плацебо (8,2%). Пневмония была зарегистрирована у 4,1% пациентов, получавших комбинацию будесонида и формотерола, по сравнению с 2,4% пациентов, получавших формотерол, 3,1% пациентов, получавших будесонид, и 2,8% пациентов, получавших плацебо.

**5.3.7. Передозировка**

**Симптомы**

Симптомы передозировки формотерола включают тремор, головную боль и учащенное сердцебиение. В отдельных случаях сообщалось о развитии тахикардии, гипергликемии, гипокалиемии, удлинении QTc-интервала, аритмии, тошноте и рвоте. При возникновении симптомов передозировки может быть назначено поддерживающее и симптоматическое лечение. Прием пациентами с острой бронхиальной обструкцией формотерола в дозе 90 мкг в течение 3 часов был безопасен.

При острой передозировке будесонида, даже в значительных дозах, не ожидается клинически значимых эффектов. При хроническом приеме чрезмерных доз может проявиться системное действие глюкокортикостероидов, такое как гиперкортицизм и подавление функции надпочечников.

**Лечение**

В случае необходимости отмены будесонида+формотерола вследствие передозировки формотерола, входящего в состав комбинированного препарата, следует рассмотреть вопрос о назначении соответствующего глюкокортикостероида.

**5.3.8. Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Прием 200 мг кетоконазола один раз в день повышает концентрацию в плазме перорального будесонида (разовая доза 3 мг) при их совместном назначении, 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 отсутствует, однако, следует ожидать заметного повышения концентрации препарата в плазме крови. Так как данные для рекомендаций по подбору дозы отсутствуют, следует избегать вышеописанной комбинации препаратов. Если это невозможно, временной интервал между назначением кетоконазола 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.

Блокаторы β-адренергических рецепторов могут ослаблять действие формотерола. Комбинацию будесонид + формотерол не следует назначать одновременно с β-адреноблокаторами (включая глазные капли), за исключением вынужденных случаев.

Совместное применение комбинации будесонид + формотерол и хинидина, дизопирамида, прокаинамида, фенотиазинов, антигистаминных препаратов (терфенадина), ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов может удлинять интервал QT и увеличивать риск возникновения желудочковых аритмий.

Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь могут снижать толерантность сердечной мышцы к β2-адреномиметикам.

Совместное назначение 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 углеводородов.  
При совместном приеме комбинации будесонида + формотерола и других β-адренергических лекарственных препаратов возможно усиление побочного действия формотерола.

В результате применения β2-адреномиметиков может возникать гипокалиемия, которая может усиливаться при сопутствующем лечении производными ксантина, минеральными производными глюкокортикостероидов или диуретиками.  
Гипокалиемия может усиливать предрасположенность к развитию аритмий у пациентов, принимающих сердечные гликозиды.

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

**5.3.9. Особые указания**

**Указания по дозированию**

Пациентам рекомендуется постоянно иметь при себе препараты неотложной помощи (β2-адреномиметики короткого действия).

Следует обратить внимание пациента на необходимость регулярного приема поддерживающей дозы будесонида+формотерола в соответствии с подобранной дозой, даже в случаях отсутствия симптомов заболевания.

Рекомендуется проинструктировать пациента о необходимости полоскать рот водой после ингаляции с целью предотвращения развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и глотки.

Рекомендуется постепенно уменьшать поддерживающую дозу препарата перед прекращением лечения и не рекомендуется резко отменять лечение. Не следует полностью отменять иГКС, за исключением случаев, когда временная отмена необходима для подтверждения диагноза бронхиальной астмы.

Будесонид+формотерол не предназначен для первоначального подбора терапии на первых этапах лечения бронхиальной астмы.

**Усиление симптомов заболевания**

При недостаточной эффективности терапии или превышении рекомендуемых доз необходимо пересмотреть тактику лечения. Неожиданное и прогрессирующее ухудшение контроля симптомов бронхиальной астмы или ХОБЛ является потенциально угрожающим для жизни состоянием и требует срочного медицинского вмешательства. В данной ситуации следует рассмотреть возможность повышения дозы ГКС или добавления системной противовоспалительной терапии, например, курса, пероральных ГКС или лечения антибиотиками в случае присоединения инфекции. При тяжелом обострении монотерапии комбинированным препаратом иГКС и β2-адреномиметика длительного действия недостаточно.

**Перевод с пероральной терапии**

Если есть основания полагать, что на фоне предшествующей системной терапии ГКС была нарушена функция надпочечников, следует принять меры предосторожности при переводе пациентов на лечение будесонидом+формотеролом.

Преимущества ингаляционной терапии будесонидом, как правило, сводят к минимуму необходимость приема пероральных ГКС, однако у пациентов, прекращающих терапию пероральными ГКС, в течение длительного времени может сохраняться недостаточная функция надпочечников. Пациенты, которые в прошлом нуждались в неотложном приеме высоких доз ГКС, или получали длительное лечение иГКС в высокой дозе, также могут находиться в этой группе риска. Необходимо предусмотреть дополнительное назначение ГКС в период стресса или хирургического вмешательства.

**Вспомогательные вещества**

Будесонид+формотерол содержит лактозу (< 1 мг/ингаляция). Обычно такое количество не вызывает проблем у пациентов с непереносимостью лактозы.

**Меры предосторожности при отдельных заболеваниях**

Следует соблюдать меры предосторожности при лечении пациентов с удлиненным 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 β2-адреномиметиков с препаратами, которые могут вызвать или усилить гипокалиемический эффект, например, производные ксантина, стероиды или диуретики, возможно усиление гипокалиемического эффекта β2-адреномиметиков. Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с нестабильной бронхиальной астмой, применяющих бронходилататоры короткого действия, для снятия приступов при обострении тяжелой бронхиальной астмы, так как риск развития гипокалиемии увеличивается на фоне гипоксии и при других состояниях, когда увеличивается вероятность проявления развития гипокалиемического эффекта. В таких случаях рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке.

В период лечения следует контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

**Системное действие**

Системное действие может проявиться при приеме любых иГКС, особенно при приеме высоких доз препаратов в течение длительного периода времени. Проявление системного действия менее вероятно при проведении ингаляционной терапии, чем при использовании пероральных глюкокортикостероидов. К возможным системным эффектам относятся подавление функции надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта и глаукома.

Из-за потенциально возможного действия иГКС на минеральную плотность костной ткани следует уделять особое внимание пациентам, принимающим высокие дозы препарата в течение длительного периода с наличием факторов риска развития остеопороза. 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 заметного действия на минеральную плотность костной ткани. Нет данных относительно действия высоких доз комбинации будесонида + формотерола на минеральную плотность костной ткани.

**Парадоксальный бронхоспазм**

Как и при любой другой ингаляционной терапии, возможно возникновение парадоксального бронхоспазма с немедленным усилением хрипов после приема дозы препарата. В этом случае следует немедленно прекратить терапию препаратом, пересмотреть тактику лечения и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

**Популяция пациентов детского возраста**

Рекомендуется регулярно мониторировать рост детей, длительно получающих глюкокортикостероидную терапию в форме ингаляций. В случае установленной задержки роста, следует пересмотреть терапию с целью снижения дозы ингаляционного глюкокортикостероида. Необходимо тщательно оценивать соотношение преимущества глюкокортикостероидной терапии к возможному риску задержки роста. При выборе терапии рекомендуется обратиться к детскому пульмонологу.

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 незначительной (приблизительно на 1 см) кратковременной задержке роста в основном в первый год лечения.

**Популяция пациентов с ХОБЛ**

Данные клинических исследований комбинации будесонида + формотерола у пациентов с ХОБЛ с пребронходилатационным ОФВ1 > 50% от должного и с постбронходилатационным ОФВ1 < 70% от должного отсутствуют.

Клинические исследования и мета-анализы показали, что применение иГКС при поддерживающей терапии ХОБЛ может привести к повышению риска пневмонии. Врачам следует помнить о возможности развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические признаки пневмонии и обострения заболевания часто совпадают.

**5.3.10. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Поскольку у пациентов, получающих лекарственный препарат, сообщается о нарушениях зрения, пациентам следует проявлять осторожность перед управлением транспортными средствами и механизмами.

## Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 80 + 4,5 мкг и 160 + 4,5 мкг (РУ П N013167/01 от 28.09.2011 г.) Министерства Здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственный средств. Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=82ea8ee1-aab6-4324-9df1-7484fa2ca99e.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 320 + 9 мкг (РУ ЛСР-002623/07 от 07.09.2007 г.) Министерства Здравоохранения РФ. Государственный реестр лекарственный средств. Электронный ресурс: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=df07a661-27ab-4144-9108-7ca2961d7073.
3. Gillen M, Forte P, Svensson JO, Lamarca R, Burke J, Rask K, Larsdotter Nilsson U, Eckerwall G. Effect of a spacer on total systemic and lung bioavailability in healthy volunteers and in vitro performance of the Symbicort® (budesonide/formoterol) pressurized metered dose inhaler. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Oct;52:7-17. doi: 10.1016/j.pupt.2018.08.001. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30077809.
4. Oxeze® Turbuhaler® (formoterol fumarate dihydrate). Dry Powder for Oral Inhalation 6 mcg/dose and 12 mcg/dose [Product Monograph]. AstraZeneca Canada Inc. Apr 23, 2018.
5. Hämäläinen KM, Granander M, Toivanen P, Malinen A. Assessment of the systemic effects of budesonide inhaled from Easyhaler and from Turbuhaler in healthy male volunteers. Respir Med. 2001 Nov;95(11):863-9. doi: 10.1053/rmed.2001.1157. PMID: 11716199.
6. FDA. Draft Guidance on Budesonide; Formoterol fumarate dihydrate. Jun 2015. Доступно на:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/psg/Budesonide%20and%20Formoterol%20fumarate%20dihydrate\_MDI\_021929\_RC06-15.pdf

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным на конец 2021 – начало 2022 г., в мире насчитывалось более 350 млн больных бронхиальной астмой (БА), в России – около 7 млн, на долю детского населения приходилось около 5–10% мировой статистики. По данным ВОЗ, в 2019 году 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ. Распространенность ХОБЛ составила 2638,2 на 100 000 человек, смертность – 42,5 на 100 000 человек. ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. В ходе эпидемиологических исследований установлено, что при уменьшении ОФВ1 на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28%, риск развития ИБС – на 20%.

Будесонид является глюкокортикостероидом, который после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту обострений БА. При назначении ингаляционного будесонида отмечается меньшая частота возникновения серьезных нежелательных реакций, по сравнению с применением системных ГКС. Будесонид уменьшает выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Точный механизм противовоспалительного действия ГКС неизвестен.

Формотерол – селективный агонист β2-адренорецепторов, который после ингаляции вызывает быстрое и длительное расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие формотерола дозозависимое, наступает в течение 1-3 минут после ингаляции, и сохраняется в течение как минимум 12 часов после приема однократной дозы.

Фиксированная комбинация будесонида и формотерола была впервые одобрена в Швеции в августе 2000 г. для лечения бронхиальной астмы (в лекарственной форме аэрозоль для ингаляций дозированный) под торговым наименованием Симбикорт®. В 2006 г. Симбикорт® был одобрен в США в лекарственной форме порошок для ингаляций дозированный (с устройством Турбухалер®) для лечения бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 12 лет и старше, в 2009 г. – в показании ХОБЛ. В России Симбикорт® Турбухалер® одобрен в 2007 г. и включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Оригинальный препарат будесонида + формотерола (Симбикорт® Турбухалер®) был ранее изучен в рамках обширной программы исследований токсичности, специфической активности и механизма действия *in vitro* и *in vivo*, доклинической фармакокинетики и фармакодинамики. Исследования токсичности при однократном введении для оригинального препарата были проведены при ингаляционном введении на крысах и собаках. Исследования с многократным введением фиксированной комбинации будесонида + формотерола на крысах и собаках показали, что комбинированное применение препаратов не потенцировало токсическое действие каждого из монокомпонентов. После многократного ингаляционного введения в течение 3 месяцев основные наблюдаемые признаки токсичности были преимущественно обусловлены будесонидом и включали изменения ряда лабораторных показателей (снижение количества лимфоцитов, глюкозы и кортизола, повышение уровня общего белка плазмы, холестерина, щелочной фосфатазы), влияние на органы иммунопоэза (снижение массы и/или атрофия тимуса, увеличение массы селезенки с лимфоидным истощением), снижение массы и/или атрофия надпочечников и некоторых других внутренних органов. У собак наблюдалась тахикардия, связанная с введением формотерола.

К настоящему моменту накоплен большой объем данных об эффективности и безопасности комбинации будесонида и формотерола. Высокая эффективность в сочетании с благоприятным профилем безопасности продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях I–III фаз с многократным применением препарата в составе комлексной терапии БА и ХОБЛ (в качестве терапии «по требованию», в режиме «единого ингалятора, или поддерживающей терапии).

Клинические исследования оригинального препарата фиксированной комбинации будесонида + формотерола включали исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев и пациентов, оценку фармакодинамики в исследованиях зависимости доза-ответ у здоровых добровольцев и пациентов с астмой, а также многочисленные исследования эффективности и безопасности в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ. Во всех исследованиях продемонстрирована эффективность будесонида + формотерола в поддерживающей терапии БА и ХОБЛ, а также преимущество в пользу комбинированного лечения по сравнению с применением монокомпонентов и плацебо. Кроме того, был проведен ряд клинических исследований, в которых подтверждена эффективность применения комбинации будесонида + формотерола в качестве средства для купирования симптомов бронхиальной астмы (режим «по требованию») и одновременного применения для поддерживающей терапии астмы и купирования симптомов (режим «единого ингалятора»).

Исследования применения будесонида + формотерола 200/6 мкг в режиме «по требованию» продемонстрировали клинически значимое снижение годовой частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с КДБА в режиме «по требованию» на 64%. При применении комбинации в режиме «единого ингалятора» частота обострений астмы, по объединенным данным, снизилась на 45-54% по сравнению с другими режимами (будесонид + формотерол в сочетании с тербуталином, будесонид + тербуталин). Уменьшение выраженности симптомов и применения терапии «по требованию», улучшение функции легких были более значительны, по сравнению со всеми другими группами. Тяжесть обострений у пациентов, получавших будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора» была сопоставима с таковой в других группах лечения. Поддерживающая терапия будесонидом + формотеролом в диапазоне доз 100/6 – 400/12 мкг была более эффективна, чем монотерапия будесонидом, в отношении улучшения функции легких (утренняя и вечерняя ПСВ, ОФВ1), увеличения времени до первого легкого обострения и снижении риска легких обострений.

Комбинированное применение будесонида и формотерола в виде ингаляций обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, который сохраняется в течение длительного применения препарата. По сравнению с применением каждого из монокомпонентов комбинации, на фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций или ЭКГ.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат будесонида+формотерола (препарат Симбикорт® Турбухалер®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций, 80 мкг + 4,5 мкг, 160 мкг + 4,5 мкг, 320 мкг + 9 мкг - воспроизведенный препарат будесонида+формотерола, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества и планируемыми к выпуску дозировками, а также сопоставим по лекарственной форме референтному препарату Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция).

Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® представлены в сопоставимых лекарственных формах - капсулы с порошком для ингаляций и порошок для ингаляций дозированный.

Согласно п.3 Приложения №11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85, к препаратам местного действия с целью оказания локального эффекта относятся лекарственные препараты для ингаляций в форме порошка или аэрозоли. Соответственно, данное понятие предусматривает разграничение ингаляционных форм по порошку и аэрозолю. Исследуемый препарат DT-BUFO и референтный препарат Симбикорт® Турбухалер® содержат порошок (в случае DT-BUFO – в капсуле), следовательно, в данном случае отсутствуют какие-либо основания не считать данные лекарственные формы сопоставимыми.

Также, согласно п. 11 решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85: "лекарственная форма" (dosage form) - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта». Таким образом, имеющиеся различия между лекарственными формами препаратов касаются только процесса подготовки ингалятора к применению – в случае DT-BUFO, капсулы с порошком для ингаляций в отличие от Симбикорт® Турбухалер®, порошок для ингаляций дозированный, требуется предварительная установка капсулы в ячейку. В обоих случаях происходит вдыхание порошка, т.е. непосредственно введенные лекарственные формы препаратов не отличаются.

Собственные доклинические исследования комбинированного препарата DT-BUFO не проводились, поскольку лекарственный препарат DT-BUFO является воспроизведенным препаратом, и в соответствии Решением совета ЕЭК №78 от 03.11.2016 г. на него могут быть экстраполированы литературные данные оригинального препарата Симбикорт® Турбухалер®.

До начала программы клинической разработки препарата DT-BUFO в соответствии с концепцией разработки воспроизведенного препарата для ингаляционного введения, проведено *in vitro* исследование сравнительной оценки аэродинамических свойств на каскадном импакторе нового поколения, в соответствие с применимыми регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС[[14]](#footnote-14),[[15]](#footnote-15). На основании полученных данных сопротивление воздушному потоку между устройствами, используемыми для доставки лекарственных препаратов CDA 180 (DT-BUFO) и Турбухалер® (Симбикорт® Турбухалер®) признано эквивалентным. По основной группе каскадов (трахея, главные, вторичные, терминальные бронхи) и респирабельной фракции получено эквивалентное распределение частиц для будесонида и формотерола для лекарственных препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® (допустимый диапазон различий при оценке результатов *in vitro* составляет ± 15% при доверительном интервале 90%). По другим группам каскадов наблюдаются отличия, таким образом сделать заключение об эквивалентности препаратов можно будет по результатам исследования *in vivo.* Тем не менее, в ходе *in vitro* исследования была установлена линейность всех дозировок исследуемого и референтного препаратов, что позволяет проводить исследование терапевтической эквивалентности только с одной из дозировок лекарственных препаратов.

Для целей регистрации препарата DT-BUFO на территории России, в соответствии с регуляторными требованиями РФ и ЕАЭС, на момент составления данного документа проводится локальное клиническое исследование фармакокинетики и сравнительной экспозиции в сравнении с оригинальным препаратом будесонида+формотерола Симбикорт® Турбухалер® (АстраЗенека АБ, Швеция) у здоровых добровольцев, а также планируется проведение клинического исследования III фазы с целью подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности применения препаратов DT-BUFO и Симбикорт® Турбухалер® у пациентов с частично контролируемой БА, которым показана терапия 3 ступени по GINA. Кроме того, планируется проведение клинического исследования III фазы с участием детей с БА для подтверждения эквивалентной эффективности и безопасности у пациентов этой возрастной категории.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата будесонида+формотерола позволит улучшить лекарственное обеспечение пациентов эффективной терапией, давая возможность пролечить большее количество пациентов и снизить экономическую нагрузку, связанную с продолжительной терапией бронхиальной астмы.

1. ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». [↑](#footnote-ref-1)
2. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-2)
3. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-3)
4. ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц» [↑](#footnote-ref-4)
5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-5)
6. ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». [↑](#footnote-ref-6)
7. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-7)
8. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-8)
9. ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». [↑](#footnote-ref-9)
10. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-10)
11. Анкета госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (SGRQ) состоит из 3 шкал (доменов):

    «симптомы» (Symptoms), «активность» (Activity), «влияние болезни» (Impacts) и «общий показатель» (Total), которые дают оценку частоты и выраженности имеющихся симптомов, оценивают физическую активность и влияние болезни на эмоциональное состояние пациента. Оценка проводится по 100-балльной шкале, большее значение соответствует худшему состоянию здоровья. Сумма, подсчитанная при ответе на все вопросы, дает общую оценку состояния здоровья пациента. Изменение любого показателя на 4 единицы считается клинически значимым [28; 29]. [↑](#footnote-ref-11)
12. Бронхиальная астма (дети/ взрослые). Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2021. https://spulmo.ru/upload/kr/BA\_2021.pdf [↑](#footnote-ref-12)
13. A Study to Assess How Much Drug Reaches the Blood When Given From Symbicort pMDI With Spacer Compared to That of Symbicort pMDI Without Spacer in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov ID NCT02934607. Last Update Posted 2018-08-20 [↑](#footnote-ref-13)
14. ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0001.15 «Аэродинамическое распределение мелкодисперсных частиц». [↑](#footnote-ref-14)
15. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии №1 от 14.01.2020 «Руководство по подготовке клинической документации (проведению исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) для лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых». [↑](#footnote-ref-15)