

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
20\_ жылғы “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_  
№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық  
Буфомикс Изихейлер**

**Саудалық атауы**

Буфомикс Изихейлер

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

**Дәрілік атауы**

Ингаляцияға арналған ұнтақ 160/4.5 мкг, 60 және 120 доза

**Құрамы**

1 ингаляция (мундштуктен шығатын доза) құрамында:

*белсенді заттар* - будесонид - 160.0 мкг

формотерол fumarаты дигидрат - 4.5 мкг,

*қосымша заттар*: лактоза моногидраты.

**Сипаттамасы**

Ақ немесе сарғыш реңді ақ түсті құрамында диспергирленбейтін  
агломераттары жоқ ұнтақ.

**Фармакотерапиялық тобы**

Респираторлық жүйеге әсер ететін дәрілер. Тыныс жолдарының  
обструкциялық ауруларында қолданылатын дәрілер. Ингаляциялық  
қолдануға арналған адренергиялық препараттар. Кортикостероидтармен  
немесе антихолинергиялық дәрілерді қоспағанда басқа препараттармен  
біріктірілімдегі адренергиялық дәрілер. Формотерол мен будесонид.

АТХ коды R03AK07

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

#### *Сіңуі*

Формотерол мен будесонидті бір мезгілде ингаляциялық жолмен енгізу бұл заттардың әрқайсысының фармакокинетикасына әсер етпейді.

Осыған қарамастан, белгіленген дозаларының біріктірілімін енгізгеннен кейін монопрепараттармен салыстырғанда, кортизолдың бәсеңдеуінің болар-болмас артқаны байқалған. Бұл айырмашылық тиімділігіне әсер етпейді деп есептеледі.

Будесонид пен формотерол арасындағы фармакокинетикалық өзара әрекеттесулердің дәлелдері жоқ.

Сәйкес заттардың фармакокинетикалық параметрлері будесонид пен формотеролды монопрепараттар ретінде немесе бекітілген дозалардың біріктірілімі ретінде енгізгеннен кейін салыстырмалы болды.

Бекітілген біріктірілімін енгізгеннен кейін будесонид үшін қисық астындағы аудан параметрі аздап жоғары, сіңу жылдамдығы үлкен, ал қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы жоғары болды. Формотерол үшін қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы бекітілген біріктірілімін енгізгеннен кейінгіге ұқсас болды.

Ингаляциялық будесонид жылдам сіңеді, ал қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияна ингаляциядан кейін 30 минут ішінде жетеді. Зерттеулерде ұнтақпен ингалятор көмегімен ингаляциядан кейін орташа өкпеге түскен будесонид жеткізілген дозаның 32%-нан 44% дейін өзгерді. Жүйелі биожетімділігі жеткізілген дозаның шамамен 49% құрады. 6-дан 16 жасқа дейінгі балаларда өкпеге түсуі ересектердегі сол берілген дозадағыдай диапазонда болды. Қан плазмасында нәтижеге жеткізетін концентрациясы анықталған жоқ.

Ингаляциялық формотерол жылдам сіңеді, ал қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияна ингаляциядан кейін 10 минут ішінде жетеді.

Зерттеулерде ұнтақпен ингалятор көмегімен ингаляциядан кейін формотеролдың өкпеге орташа түсуі жеткізілген дозаның 28%-нан 49% дейін өзгерді. Жүйелі биожетімділігі жеткізілген дозаның шамамен 61% құрады.

#### *Таралуы және метаболизмі*

Плазма ақуыздарымен байланысуы формотерол үшін 50% және будесонид үшін 90% құрайды. Таралу көлемі формотерол үшін шамамен 4 л/кг және будесонид үшін 3 л/кг құрайды. Формотерол конъюгациялану реакциясы нәтижесінде белсенсіздендіріледі (О-деметилденген және деформулденген белсенді метаболиттер түзіледі, әйтсе де олар негізінен белсенділігі жойылған конъюгаттар түрінде байқалады).

Будесонид бауыр арқылы алғашқы өтуінде төмен глюкокортикостероидты белсенділікпен метаболиттерге айтарлықтай (90% жуық) биотрансформацияға ұшырайды. Негізгі метаболиттері - 6-β-гидрокси-будесонид және 16-α-гидрокси-преднизолонның глюкокортикостероидты

белсенділігі - будесонидтің ГКС белсенділігінен 1% кем. Формотерол мен будесонидтің арасында қандай-да болмасын орын басу реакциясы немесе метаболизмдік өзара әрекеттесу белгілері жоқ.

#### *Шығарылуы*

Формотерол дозасының көп бөлігі кейіннен бүйрек арқылы шығарылуымен бауыр метаболизмі жолымен трансформацияланады. Ингаляциядан кейін формотеролдың жеткізілген дозасының 8-13% несеппен өзгермеген түрінде шығарылады. Формотерол жоғары жүйелі клиренске (шамамен 1,4 л/мин.) ие, ал ақырғы жартылай шығарылу кезеңі орташа 17 сағат құрайды.

Будесонид, негізінен СУР3А4 ферменті болып табылатын катализатордың әсерімен метаболизм жолымен шығарылады. Будесонидтің метаболиттері несеппен таза күйінде немесе конъюгацияланған түрінде шығарылады. Несепте өзгермеген будесонидтің өте аз мөлшері ғана анықталады. Будесонид жоғары жүйелі клиренс (шамамен 1,2 л/мин.) иеленген, ал дозаны енгізгеннен кейін жартылай шығарылу кезеңі 4 сағатты құрайды.

Формотеролдың балалардағы фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Бүйрек жеткіліксіздігімен пациенттерде будесонид немесе формотеролдың фармакокинетикасы белгісіз. Бауыр ауруларымен пациенттерде будесонид пен формотеролдың әсері жоғарылауы мүмкін.

#### **Фармакодинамикасы**

Буфомикс Изихейлер құрамында әртүрлі әсер ету тәсіліне ие және бронх демікпесінің өршуін азайтуға қатысты аддитивті әсер білдіретін формотерол мен будесонид бар.

Будесонид пен формотеролдың спецификалық қасиеттері бронх демікпесін емдеуде біріктірілімді демеуші және жеңілдететін ем ретінде немесе демеуші ем ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

Будесонид - бұл глюкокортикостероид, ингаляция кезінде тыныс жолдарында дозаға тәуелді қабынуға қарсы әсерге ие, соның нәтижесінде бронх демікпесінің өршуі мен симптомдары азаяды. Ингаляциялық будесонид жүйелі кортикостероидтарға қарағанда ауырлығы аздау жағымсыз әсерлермен сипатталады. Глюкокортикостероидтардың қабынуға қарсы әсеріне жауапты дәл механизмі белгісіз.

Формотерол -  $\beta$ 2-адренорецепторлардың селективті агонисті, ол ингаляция кезінде тыныс жолдарының қайталанған обструкциясымен пациенттерде бронхтардың тегіс бұлшықеттерінің жедел және ұзақ уақытқа релаксациясымен қамтамасыз етеді.

Бронх кеңейтетін әсері дозаға тәуелді және 1-3 минут ішінде басталады. Әсерінің ұзақтығы бір реттік дозаны қабылдағаннан кейін 12 сағаттан кем емес.

#### **Қолданылуы**

### *Бронх демікпесі*

Буфомикс Изихейлері біріктірілімді (ингаляциялық кортикостероидтар мен ұзақ мерзім әсер ететін  $\beta$ 2-адренорецепторлар агонистері) қолдану талапқа сай деп саналса бронх демікпесін ұдайы емдеу үшін көрсетілімде:

- ингаляциялық кортикостероидтар мен "талап етілуі бойынша" қысқа мерзім әсер ететін  $\beta$ 2-адренорецепторлар агонистері көмегімен талапқа сай бақылауға қол жетпеген пациенттерде немесе
- ингаляциялық кортикостероидтарды, сондай-ақ ұзақ мерзім әсер ететін  $\beta$ 2-адренорецепторлар агонистерін қолданғанда талапқа сай бақылауға қол жеткізген пациенттерде

### *Өкпенің созылмалы обструкциялық ауруы (ӨСОА)*

- ұзақ уақыт әсер ететін бронходилататорлармен ұдайы емдеуге қарамастан айтарлықтай симптомдары қалатын, сыртартқысында қайталанған асқынулары бар, *ӨСОА* ауыр түрімен (есептелген қалыптағыдай көлемнен қарқынды тыныс шығару көлемі 1 с <50%) науқастарды симптоматикалық емдеу.

## **Қолдану тәсілі және дозалары**

### *Бронх демікпесі*

Буфомикс Изихейлер бронх демікпесін бастапқы емдеу үшін көрсетілімде емес. Буфомикс Изихейлер препараты компоненттері жекелей дозаланатын және оны аурудың ауырлығына қарай түзету керек. Осы жағдайды біріктірілген препараттармен емнің басында ғана емес, сонымен қатар демеуші дозаны түзетуде де ескеру керек.

Егер жеке пациент ингаляторда бар біріктірілімнен өзгеше дозалар біріктірілімін қажет етсе, жеке ингаляторлардан  $\beta$ 2-адренорецепторлар агонистерінің және/немесе кортикостероидтардың сәйкес дозасын тағайындау керек.

Дозаны симптомдарын тиімді бақылау қамтамасыз етілетін ең төмен дозаға дейін титрлеу керек. Пациент Буфомикс Изихейлердің дозасы оңтайлы қалуы үшін препаратты тағайындаған медицина маманына/дәрігерге ұдайы қаралып тұруы керек.

Ең төмен ұсынылған доза ұзақ уақыт симптомдарын бақылауға мүмкіндік берсе, келесі адым тек бір ғана ингаляциялық кортикостероидты сынап көруді қамтуы мүмкін.

Буфомикс Изихейлер препараты үшін емнің екі нұсқасы бар:

**A. Демеуші ем:** Буфомикс Изихейлерді құтқарушы дәрі ретінде жекелеген жылдам әсер ететін бронходилататор ретінде ұдайы демеуші ем түрінде қабылдайды.

**B. Демеуші және жеңілдететін ем:** Буфомикс Изихейлерді ұдайы демеуші ем түрінде және қажеттігіне қарай симптомдардың пайда болуына жауап ретінде қабылдайды.

**A. Демеуші ем** Пациентке құтқарушы дәрі ретінде ұдайы өзімен бірге жеке жылдам әсер ететін бронходилататор ұстау керектігі туралы ескерту керек.

*Ұсынылатын дозалар:*

*Ересектер (18 жастағы және одан үлкен):* тәулігіне екі рет 1-2 ингаляция. Кейбір пациенттерге тәулігіне екі рет 4 ингаляцияға дейін (ең жоғары доза) қажет болуы мүмкін.

*Балалар*

*Жасөспірімдер (12-17 жас):* тәулігіне екі рет 1-2 ингаляция.

*12 жасқа дейінгі балалар*

Буфомикс Изихейлер 12 жасқа дейінгі балаларға ұсынылмайды.

Препаратты тағайындаған медицина маманының пікірі бойынша, бақылауды демеу үшін ұзақ әсер ететін бронходилататор қажет болады, әдеттегі тәжірибеде, тәулігіне екі рет режимде симптомдарын бақылауға қол жеткен жағдайда, ең төмен тиімді дозаға дейін титрлеу Буфомикс Изихейлер препаратын тәулігіне бір рет қолдануды қамтуы мүмкін.

Жеке жылдам әсер ететін бронходилататорды қолданудың артуы негізгі ауруының нашарлауын білдіреді және бронх демікпесін емдеуді қайта қарастыру қажеттігін білдіреді.

*В. Демеуші және жеңілдететін ем*

Пациенттер Буфомикс Изихейлер препаратының күндізгі демеуші дозасын қабылдайды және симптомдарының пайда болуына жауап ретінде қажеттігіне қарай қосымша Буфомикс Изихейлер қабылдайды. Пациенттерді Буфомикс Изихейлер препаратын құтқарушы дәрі ретінде ұдайы өзімен бірге алып жүру керектігі туралы ескерту керек.

Демеуші және жеңілдететін емді әсіресе келесі пациенттер үшін қарастыру керек:

- талапқа сай бақылауға қол жетпеген және жиі жеңілдететін дәрілерді талап ететін
- медициналық араласымды талап ететін бронх демікпесінің асқынуын басынан өткерген.

Қажеттігіне қарай Буфомикс Изихейлер препаратының ингаляциясының көп мөлшерін жиі қабылдайтын пациенттерде дозаға байланысты жағымсыз әсерлерін мұқият қадағалау керек.

*Ұсынылатын дозалар:*

*Ересектер (18 жастағы және одан үлкен):* ұсынылған демеуші доза тәулігіне 2 ингаляция немесе ертеңгісін және кешке бір ингаляциядан немесе ертеңгісін және кешке 2 ингаляция. Кейбір пациенттер үшін талапқа сай демеуші доза тәулігіне екі рет екі ингаляция болуы мүмкін.

Симптомдарының пайда болуына жауап ретінде қажет болғанда пациенттер 1 қосымша ингаляция жасауы керек. Егер симптомдары бірнеше минуттан кейін қайтпаса, тағы бір ингаляция жасау керек. Әрбір жекелеген жағдайда 6 ингаляциядан асырмай жасауға рұқсат етіледі.

8 ингаляциядан асатын жалпы тәуліктік доза әдетте талап етілмейді, әйтсе де шектелген уақыт ішінде 12 ингаляцияға дейін жалпы тәуліктік доза қолданылуы мүмкін. Тәулігіне 8 ингаляциядан артық жасалатын пациенттерге дәрігерге қаралу керек.

Оларды қайта тексеріп және олардың демеуші емін қайта қарастыру керек.

*Балалар*

*Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер*

Балалар мен жасөспірімдер үшін демеуші және жеңілдететін ем ұсынылмайды.

Буфомикс Изихейлер препаратын қолданумен қол жеткізу мүмкін емес дозалар жағдайында будесонид/формотерол дәрілік затының басқа дозалары бар.

*Өкпенің созылмалы обструкциялық аурулары (ӨСОА)*

*Ұсынылатын дозалар:*

*Ересектер:* тәулігіне екі рет 2 ингаляция.

*Жалпы ақпарат*

*Пациенттердің айрықша категориясы:*

Егде жастағы пациенттерге арналған дозалауға айрықша талап қойылмайды. Буфомикс Изихейлер препаратын бауыр және бүйрек жеткіліксіздігімен пациенттерде қолдану туралы деректер жоқ. Будесонид пен формотерол негізінен организмнен бауыр метаболизмі жолымен шығарылатын болғандықтан, ауыр дәрежедегі бауыр циррозымен науқастарда әсерінің жоғарылауын күтуге болады.

Қолдану тәсілі:

Ингаляция үшін.

*Буфомикс Изихейлер препаратын дұрыс қолдану жөніндегі нұсқаулық*

Ингалятор ішке тартылатын ауа ағынымен басқарылады. Бұл пациент мүштік арқылы ауаны ішке тартқанда, ішке тартылатын ауамен бірге зат тыныс жолдарына түсетінін білдіреді.

*Ескерту:* пациенттің назарын келесі жағдайға аударудың маңызы зор:

- әрбір Буфомикс Изихейлер препаратымен қаптамаға салынған пациентке арналған ақпаратпен қосымша бет-парақтағы қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен мұқият танысыңыз

- әрбір ингаляция алдында құрылғыны сілкі және іске қосу керек

- өкпеге заттың оңтайлы дозасының түсуін қамтамасыз ету үшін мүштік арқылы жеткілікті дәрежеде белсенді және терең тыныс алу керек

- мүштік арқылы ауаны шығаруға болмайды, өйткені бұл жеткізілген дозаның азаюына әкеледі. Егер осылай болып қалған жағдайда, мундштуктен ұнтақты шығару үшін, ингаляторды стол беткейіне немесе алақанға соғу, ал содан кейін препаратты қабылдау емшарасын қайталау керек.

- ұнтақтың ингаляциясынсыз құрылғыны бір реттен жиі іске қосуға болмайды. Егер осылай болып қалған жағдайда, пациентке мундштуктен ұнтақты шығару үшін, ингаляторды стол беткейіне немесе алақанға соғу, ал содан кейін препаратты қабылдау емшарасын қайталау керек.

- ингаляторды қолданғаннан кейін, ұнтақтың құрылғыдан кездейсоқ шашырауын болдырмау үшін (ингаляторды кейіннен қолданғанда артық дозалануға немесе ингаляцияда препараттың жетпей қалуына әкелуі

мүмкін) шаңнан қорғайтын қалпақшасын әрдайым орнына қою керек (және ол қолданылатын болса қорғаныш қақпағын жабу керек).

- тағайындалған дозаны ингаляциялаудан кейін ауыз қуысында кандидозының даму қаупін барынша азайту үшін ауызды сумен шаю керек. Егер ауыз қуысы кандидозы пайда болса, пациенттер ингаляциядан кейін талап етілуі бойынша ауызды шаюы керек.

- мүштікті құрғақ матамен тазалап отыру керек. Тазалау үшін суды қолданбаңыз өйткені ұнтақ гигроскопиялы.

- Буфомикс Изихейлер ингаляторын құрылғының ішінде ұнтақтың белгілі бір мөлшері көрінсе де есептеуішінде нөл пайда болғанда ауыстыру керек.

### **Жағымсыз әсерлері**

Буфомикс Изихейлер препаратының құрамында будесонид те, сондай-ақ формотерол де болғандықтан, осы екі затқа да сипатты жағымсыз әсерлер жиынтығы пайда болуы мүмкін. Екі қосылысты бір мезгілде қолданғаннан кейін жағымсыз реакциялар жиілігінің жоғарылауы байқалған жоқ.

Дәрілік затпен байланысты жағымсыз құбылыстар жиі  $\beta_2$ -агонистермен емдеудің діріл және жүрек соғуының жиілеуі секілді фармакологиялық болжамданған жағымсыз әсерлеріне сәйкес келеді әдетте мардымсыз және бірнеше күннен кейін қайтады.

ӨСОА емдеу үшін будесонидтің 3-жылдық клиникалық зерттеулерінде 4% және 3% плацебо тобымен (сәйкесінше  $p < 0,001$  және  $p < 0,01$ ) салыстырғанда көгерулер мен пневмония сәйкесінше 10% және 6% жиілікпен кездесті

Төменде ағзалар жүйесі және даму жиілігі бойынша формотеролмен астасқан жағымсыз реакциялары берілген. Жиілігі келесі шкала бойынша анықталады: өте жиі ( $> 1/10$ ), жиі ( $> 1/100 < 1/10$  дейін), жиі емес ( $> 1/1000 < 1/100$  дейін), сирек ( $> 1/10000 < 1 / 1000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ).

1 кесте

<b>Ағзалар жүйесі класы</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Дәрілік затқа жағымсыз реакция</b>
Инфекциялық және паразитарлық аурулар	Жиі	Орофарингеальді кандидоз
Иммунды жүйе тарапынан бұзылыстар	Сирек	Бөрту, есекжем, қышыну, дерматит, ангионевроздық ісіну және анафилактикалық реакция секілді дереу және баяулатылған жоғары сезімталдық реакциялары
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылыстар	Өте сирек	Кушинг синдромы, бүйрек үсті безі қыртысы функциясының бәсеңдеуі, өсудің іркілуі, сүйектің минеральді тығыздығының төмендеуі
Зат алмасу және ас	Сирек	Гипокалиемия

қабылдау тарапынан бұзылыстар	Өте сирек	Гипергликемия
Психикалық бұзылыстар	Жиі емес	Агрессия, психомоторлық аса жоғары белсенділік, үрей, ұйқының бұзылуы
	Өте сирек	Депрессия, мінез-құлықтың бұзылуы (әсіресе балаларда)
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылыстар	Жиі	Бас ауыруы, тремор
	Жиі емес	Бас айналуы
	Өте сирек	Дәм сезудің бұзылуы
Көру ағзалары тарапынан бұзылыстар	Өте сирек	Катаракта мен глаукома
Жүрек тарапынан бұзылыстар	Жиі	Жүрек соғуының жиілеуі
	Жиі емес	Тахикардия
	Сирек	Жүрек аритмиясы, мысалы, жүрекшелер фибрилляциясы, суправентрикулярлы тахикардия, экстрасистолия.
	Өте сирек	Стенокардия, QTc аралығының ұзаруы
Қан тамырлары тарапынан бұзылыстар	Өте сирек	Артериялық қысымның ауытқуы
Keуде қуысы және көкірек арты ағзаларының тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылыстар	Жиі	Тамақтың орташа тітіркенуі, жөтел, дауыстың қарлығыуы.
	Сирек	Бронхтүйілуі
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылыстар	Жиі емес	Жүрек айнуы
Тері мен тері асты шелмайы тарапынан бұзылыстар	Жиі емес	Көгеру
Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан	Жиі емес	Бұлшықет құрысуы

Дәрілік заттың жинақталуымен туындаған орофарингеальді кандидоз. Пациентке қаупін азайту үшін әрбір дозасынан кейін ауызды сумен шаюға кеңес беру керек. Орофарингеальді кандидоз әдетте ингаляциялық



кортикостероидтарды тоқтату қажеттігінсіз жергілікті зеңге қарсы емге жауап береді.

Ингаляциялық емнің басқа түрлеріндегі секілді, сирек жағдайларда парадоксальді бронхтүйілуі дамуы мүмкін ол 10 000-ның 1 байқалады. Бұл жағдайда пациентте дозаны қабылдағаннан кейін дереу қырылдау мен ентигу күшейеді.

Парадоксальді бронхтүйілуі жылдам әсер ететін ингаляциялық бронходилататорларға жауап береді, және оны дереу емдеу керек. Буфомикс Изихейлер препаратын қабылдауды дереу тоқтату, пациентті тексеріп және қажет болғанда балама ем тағайындау керек.

Ингаляциялық кортикостероидтарды қабылдаудың жүйелі салдарлары ұзақ уақыт жоғары дозаларын тағайындағанда байқалуы мүмкін. Оральді кортикостероидтар қабылдаудың салдарына қарағанда бұл салдарлардың даму болжамдығы төмен. Болуы мүмкін жүйелі әсерлеріне Кушинг синдромы, кушингоидты сырт келбет, адренальді супрессия, балалар мен жасөспірімдерде өсудің іркілуі, сүйектің минеральді тығыздығының азаюы, катаракта, глаукома жатады.

Инфекция жұқтырудың күшеюі және стресске бейімделу қабілетінің нашарлауы байқалуы мүмкін. Бұл әсерлер бәлкім, дозаға, әсер ету уақытына, стероидтарды бір мезгілде немесе алдын ала қабылдауға, жекелей сезімталдыққа тәуелді болуы мүмкін.

$\beta$ 2-агонистерімен емдеу инсулиннің, бос май қышқылдарының, глицерин мен қандағы кетонды денелер деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін.

#### *Балалар*

Ингаляциялық кортикостероидтармен ұзақ уақыт емделудегі балалардың өсуін ұдайы бақылап отыру керек.

#### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- будесонидке, формотеролға немесе лактозаға (сүт ақуызының аздаған мөлшері бар) жоғары сезімталдық
- фруктозаны көтере алмаушылық, Ларр-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
- 12 жасқа дейінгі балалар

#### **Дәрілермен өзара әрекеттесу**

##### *Фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі*

СҮРЗА4 күшті тежегіштері (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон және АИВ тежегіштері протеазасы) будесонидтің қан плазмасындағы деңгейін жоғарылатуы мүмкіндігі жоғары сондықтан оларды бір мезгілде қолдануға болмайды. Егер бұл мүмкін болмаса, өзара әрекеттесетін препараттарды қабылдау аралығын барынша ұзақ етіп белгілеу керек (4.4т. қараңыз). СҮРЗА4 күшті тежегіштерін қолданатын пациенттер үшін, демеуші және жеңілдететін ем ұсынылмайды.

СҮРЗА4 күшті тежегіші тәулігіне бір рет 200 мг дозадағы кетоконазол орташа алғанда алты рет, бір мезгілде пероральді қабылданатын (бір реттік доза 3 мг) қан плазмасындағы будесонид деңгейін жоғарылатады.

Кетоконазолды будесонидтен кейін 12 сағаттан соң қабылдағанда орташа алғанда концентрациясы тек үш есе жоғарылады, ол өз кезегінде енгізу уақытын бөлу қан плазмасындағы жоғарылауын төмендетуі мүмкіндігін білдіреді.

Осы ингаляциялық будесонидтің жоғары дозаларының өзара әрекеттесуі туралы шектелген деректер ингаляциялық будесонидпен (бір реттік доза 1000 мкг) тәулігіне бір рет 200 мг дозадағы итраконазолды бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы деңгейінің айтарлықтай жоғарылауы мүмкіндігін білдіреді (орташа төрт рет).

#### *Фармакодинамикалық өзара әрекеттесуі*

Бета-адреноблокаторлар формотеролдың әсерін әлсіретуі немесе бәсеңдетуі мүмкін. Сондықтан Буфомикс Изихейлерді егер оларды қолдану үшін қалтқысыз себептері болмаса  $\beta$ -адреноблокаторлармен бір мезгілде қолдануға болмайды (оның ішінде көз тамшыларымен).

Хинидинмен, дизопирамидпен, прокаинамидпен, фенотиазинмен, антигистаминдік препараттармен (терфенадинмен), МАО тежегіштерімен және үшциклдік антидепрессанттармен бір мезгілде емдеу QTc аралығын ұзартуы және қарыншалық аритмия даму қаупін жоғарылатуы мүмкін.

Одан басқа, леводопа, левотироксин, окситоцин және алкоголь жүректің  $\beta_2$ -симпатомиметиктерге төзімділігін нашарлатуы мүмкін.

МАО тежегіштерімен, оның ішінде фуразолидон және прокарбазин секілді ұқсас қасиеттермен дәрілермен бір мезгілде емдеу, гипертониялық реакция туындатуы мүмкін.

Аритмия даму қаупі галогенделген көмірсутектік препараттармен анестезия жасау аясында артады.

Басқа да  $\beta$ -адренергетиктерді немесе антихолинергиялық препараттарды бір мезгілде қолдану бронх кеңейтетін әсерін әлеуетті күшейтуі мүмкін.

Гипокалиемия оймақгүл гликозидтерімен емделетін пациенттерде жүрек аритмиясына бейімділікті жоғарылатуы мүмкін.

Будесонид пен формотеролдың бронх демікпесін емдеу үшін қолданылатын қандай-да болмасын басқа да дәрілермен өзара әрекеттесуі байқалған жоқ.

#### *Балалар*

Препараттың басқа да дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуін зерттеу тек ересектер үшін берілген.

#### **Айрықша нұсқаулар**

Препараттан бас тартқанда дозаны біртіндеп төмендету ұсынылады және қабылдауды дереу тоқтатуға болмайды.

Егер пациенттер емнің тиімсіздігін байқаса немесе Буфомикс Изихейлер препаратының ең жоғары ұсынылған дозасынан арттырса оларға дәрігерге

каралуы керек. Бронх демікпесі немесе ӨСОА бақылаудың кенеттен және әлеуетті күшеюі өмірге үлкен қауіп төндіреді, сондықтан пациент дереу медициналық тексерілуден өтуі керек. Осындай жағдайда кортикостероидтармен емді күшейту қажеттігін қарастыру керек, мысалы, оральді кортикостероидтар курсы немесе инфекция болған жағдайда антибиотиктермен емдеу.

Пациенттерге өзімен бірге өзінің құтқарушы ингаляторын - немесе Буфомикс Изихейлер (Буфомикс Изихейлерді демеуші және емді жеңілдететін препарат ретінде қолданатын бронх демікпесімен науқастар үшін), немесе жеке жылдам әсер ететін бронходилататорды (Буфомикс Изихейлерді тек демеуші ем ретінде қолданатын барлық пациенттер үшін) әрдайым өзімен бірге ұстау керектігі туралы ескерту керек.

Пациенттерге Буфомикс Изихейлер препаратының демеуші дозасын симптомдар болмағанның өзінде рецептке сай қолдану керектігі туралы ескерту керек. Буфомикс Изихейлер препаратын мысалы, дене жүктемесі алдында профилактикалық қолдану зерттелген жоқ. Буфомикс Изихейлер препаратының ингаляциясын бронх демікпесінің симптомдарына жауап ретінде жасау керек, әйтсе де ол дене жүктемесі алдында ұдайы профилактикалық қолдануға арналмаған. Әрдайым қолдану үшін жеке жылдам әсер ететін бронходилататорды қарастыру керек.

Тек бронх демікпесінің симптомдарын бақылауға алып, Буфомикс Изихейлер препаратының дозасын біртіндеп төмендету туралы мәселені шешіп алу керек. Пациентті дозаны төмендету барысында ұдайы тексеріп тұру керек. Буфомикс Изихейлер препаратының ең төмен тиімді дозасын қолданыңыз.

Бронх демікпесінің өршуінде немесе айтарлықтай нашарлауында немесе күрт асқынуында Буфомикс Изихейлер препаратымен емді бастауға болмайды.

Буфомикс Изихейлермен емдеу кезінде бронх демікпесімен байланысты елеулі жағымсыз құбылыстар және өршулер пайда болуы мүмкін.

Пациенттерге егер бронх демікпесінің симптомдары Буфомикс Изихейлер препаратын қабылдауды бастағаннан кейін бақыланбаса немесе нашарласа емді жалғастыру және бір мезгілде дәрігерге қаралу керектігі туралы ескерту керек.

Ингаляциялық емнің басқа түрлерінде де, парадоксальді бронхтүйілуінің даму қаупі бар.

Бұл жағдайда пациентте дозаны қабылдағаннан кейін дереу қырыл мен енгігу күшейеді. Егер пациентте парадоксальді бронхтүйілуі пайда болса, Буфомикс Изихейлер препаратын қабылдауды дереу тоқтату, пациентті қарап тексеру және қажет болғанда альтернативті ем тағайындау керек. Парадоксальді бронхтүйілуі жылдам әсер ететін ингаляциялық бронходилататорларға жауап береді және оны дереу емдеу керек.

Ингаляциялық кортикостероидтарды қабылдаудың жүйелі салдарлары атап айтқанда ұзақ мерзімге жоғары дозаларды тағайындағанда байқалуы

мүмкін. Бұл салдарлардың мүмкіндігі оральді кортикостероидтарды қабылдау салдарына қарағанда төмен. Болуы мүмкін жүйелі әсерлеріне Кушинг синдромы, кушингоидты келбет, адренальді супрессия, балалар мен жасөспірімдерде бойдың өсуінің іркілуі, сүйектердің минеральді тығыздығының төмендеуі, катаракта, глаукома және, психомоторлық аса жоғары белсенділікті қоса, сирегірек, әртүрлі психологиялық және мінез-құлықтық ауытқулар, ұйқының бұзылуы, үрейлену, депрессия немесе озбырлық (әсіресе балаларда).

Ұзақ уақыт ингаляциялық кортикостероидтармен ем қабылдайтын балалардың бойын мезгіл-мезгіл өлшеп отыру ұсынылады.

Егер өсуі баяуласса, бронх демікпесі ағымын тиімді бақылауды қамтамасыз ететін ингаляциялық кортикостероидты мүмкіндігінше ең аз дозаға төмендету мақсатында емдеу сызбасын қайта қарастыру ұсынылады. Кортикостероидтармен емнің артықшылығын және өсуді бәсеңдететін болжамды қауіптерін мұқият саралау керек.

Одан басқа, пациентті педиатр-пульмонологқа жіберу керек.

Ұзақ уақыт зерттеудің шектелген деректері көрсеткендей, ингаляциялық будесонидпен емдеуден өтудегі балалар мен жасөспірімдердің көбі, ақырында мақсатты өсуге ересек жасында жетеді. Бұл жағдайда бастапқыда өсудің аздаған уақытша төмендеуі (шамамен 1 см) байқалды. Жалпы алғанда ол емнің бірінші жылында байқалады.

Әсіресе ұзақ уақыт бойы жоғары дозаларды қабылдайтын және сонымен қатар остеопороздың дамуының қауіп факторы бар пациенттерде сүйек тығыздығына әлеуетті әсерін қарастыру керек. Ингаляциялық будесонидті балаларда 400 мкг орташа дозада (өлшенген доза) немесе ересектерде 800 мкг тәуліктік дозада (өлшенген доза) ұзақ уақыт зерттеу сүйек тығыздығының минеральді тығыздығына айтарлықтай әсерін білдірген жоқ. Жоғары дозалардың әсері туралы ақпарат жоқ.

Егер жүйелі стероидты ем арқылы бүйрекүсті безі қыртысының функциясының нашарлауын болжамдауға негіз болса пациенттерді Буфомикс Изихейлер препаратымен емге ауыстырғанда сақ болу керек.

Ингаляциялық будесонидпен емнің артықшылығы әдетте оральді стероидтың қажеттілігін төмендетеді, әйтсе де оральді стероидтардан ауысатын пациенттер ұзақ уақыт бойы бүйрек үсті безі қыртысы қорының төмендеу қаупінде қала береді. Қалпына келуі оральді стероидтармен емді тоқтатқаннан кейін ұзақ уақытқа созылуы мүмкін, сондықтан ингаляциялық будесонидке ауысатын, оральді стероидтармен емге тәуелді пациенттер, ұзақ уақыт бойы бүйрек үсті безі қыртысы қорының төмендеу қаупінде қала береді.

Осындай жағдайда "гипоталамус - гипофиз – бүйрек үсті безі қыртысы" функциясын ұдайы қадағалап отыру керек.

Ингаляциялық кортикостероидтардың, әсіресе ұсынылған дозадан жоғары дозаларымен ұзақ уақыт емдеу, бүйрек үсті безі қыртысы функциясының клиникалық маңызды бәсеңдеуіне әкелуі мүмкін. Сондықтан ауыр

инфекция және жоспарлы операциялар секілді стресс жағдайларында кортикостероидтармен қосымша жүйелі емдеуді қарастыру керек.

Стероидтардың дозасын жылдам төмендету бүйрек үсті безі қыртысы функциясының жедел жеткіліксіздігіне түрткі болуы мүмкін. Бүйрек үсті безі қыртысы функциясының жедел жеткіліксіздігінде байқалуы мүмкін симптомдар мен белгілер, айқын болмауы мүмкін, әйтсе де оларға анорексия, іштің ауыруы, салмақты жоғалту, шаршау, бас ауыруы, жүрек айнуы, құсу, сананың төмен деңгейі, ұстамалар, гипотония және гипогликемия жатуы мүмкін.

Қосымша жүйелі стероидтармен немесе ингаляциялық будесонидпен емді дереу тоқтатуға болмайды.

Оральді препараттарды қабылдаудан Буфомикс Изихейлерге ауысқанда ринит, экзема, буындар мен бұлшықеттер ауыруы секілді аллергиялық немесе артрит симптомдарының пайда болуына әкелуі мүмкін стероидтардың жалпы төмен жүйелі әсері байқалады. Осындай жағдайларда спецификалық ем бастау керек. Егер жекелеген жағдайларда шаршау, бас ауыруы, жүрек айнуы және құсу секілді симптомдар пайда болса, глюкокортикостероидтардың жалпы жеткіліксіздігі әсеріне күдік туындайды. Осындай жағдайларда кейде оральді глюкокортикостероидтар дозасын уақытша жоғарылату талап етіледі.

Оральді кандидоздың даму қаупін азайту мақсатында пациенттерге ауыз қуысын демеуші дозаның ингаляциясынан кейін сумен шаю керек.

Оральді кандидоз пайда болған жағдайда пациенттер ауыз қуысын ингаляциядан кейін талап етілуіне қарай сумен шаюы керек.

Итраконазолмен, ритонавирмен немесе басқа да СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен бір мезгілде емдеуден аулақ болу керек. Егер бұл мүмкін болмаса, өзара әрекеттесетін препараттарды қабылдау аралығы барынша ұзақ болуы керек. СҮРЗА4 күшті тежегіштерін қабылдайтын пациенттер үшін демеуші және жеңілдететін ем ұсынылмайды.

Буфомикс Изихейлерді тиреотоксикозбен, феохромоцитоманен, қант диабетімен, емделмеген гипокалиемимен, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатиямен, идиопатиялық клапанастылық аортальді стенозбен, ауыр гипертензиямен, аневризмамен немесе жүректің ишемиялық ауруы, тахиаритмия және жүректің ауыр жеткіліксіздігі секілді басқа да ауыр жүрек-қантамырлық бұзылыстармен пациенттерге сақтықпен тағайындау керек.

QTc аралығының ұзаруымен пациенттерді емдеуде сақтық шараларын сақтау керек. Формотеролдың өзі QTc аралығының ұзаруын туындатуы мүмкін.

Өкпе туберкулезінің белсенді немесе белсенді емес түрімен немесе тыныс жолдарының зеңдік және вирусты инфекциясымен пациенттерде ингаляциялық кортикостероидтардың қажеттігі мен дозаларына қайта бағалау жүргізу керек.

$\beta$ 2-адренорецепторлар агонистерінің жоғары дозаларымен емдеуде өмірге

әлеуетті қауіпті гипокалиемия дамуы мүмкін.  $\beta_2$ -адренорецепторлар агонистерінің болжамды гипокалиемиялық әсері  $\beta_2$ -адренорецепторлар агонистерімен емді гипокалиемияны туындатуы мүмкін немесе гипокалиемиялық әсерді күшейтетін дәрілік заттармен, мысалы, ксантиндер туындыларымен, стероидтармен және диуретиктермен бір мезгілде емдеуде күшеюі мүмкін.

Тұрақсыз бронх демікпесінде құтқарушы бронходилататорларды ұдайы қолданбаған жағдайда, осыған байланысты қауіп гипоксиямен күшеюі мүмкін болғандықтан жедел ауыр бронх демікпесінде, сондай-ақ гипокалиемия қауіпін жоғарылайтын басқа жағдайларда ерекше сақ болу керек. Осы жағдайларда қан сарысуында калий деңгейін қадағалау ұсынылады.

$\beta_2$ -адренорецепторларының барлық агонистері үшін секілді қант диабетімен науқастарда қандағы глюкоза концентрациясын қосымша бақылау ұсынылады.

Буфомикс Изихейлер құрамында бір ингаляцияға шамамен 4 мг лактоза бар. Әдетте осындай мөлшер лактозаны көтере алмаумен зардап шегетін адамдарда проблемалар туындатпайды. Қосымша зат лактозаның құрамында сүт ақуыздарының аздаған мөлшері бар, олар аллергиялық реакция туындатуы мүмкін.

#### *Балалар*

Ингаляциялық кортикостероидтармен ұзақ ем қабылдайтын балалардың бойын ұдайы өлшеу ұсынылады. Егер өсуі баяуласа, бронх демікпесі ағымын тиімді қадағалауды сақтауды қамтамасыз ететін ингаляциялық кортикостероид дозасын төмендету мақсатында емдеу сызбасын мүмкіндігінше минимальді дозаға дейін қайта қарастыру ұсынылады.

Кортикостероидтармен емнің артықшылығы мен бойды өсірмейтін болжамды қауіпін мұқият таразылау керек. Одан басқа, пациентті педиатр-пульмонологқа жіберу керек.

Ұзақ уақыт зерттеудің шектелген деректері ингаляциялық будесонидпен ем өтудегі балалар мен жасөспірімдердің көпшілігі ақырында ересек жасында мақсатты өсуге қол жеткізетінін білдіреді.

Бұл кезде бастапқыда бойдың аздаған уақытша төмендеуі байқалды (шамамен 1 см). Жалпы алғанда ол емнің алғашқы жылы ішінде байқалды.

#### *Жүктілік*

Буфомикс Изихейлер препараты үшін немесе формотеролмен және будесонидпен бір мезгілде емделу үшін жүктілікке әсері туралы клиникалық деректер жоқ. Атжалмандарда эмбрион-ұрықтың дамуының зерттеу деректері біріктірілімнің ешқандай қосымша әсерін көрсеткен жоқ. Формотеролды жүкті әйелдерде қолдануға қатысты жеткілікті деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде формотерол жүйелі әсерінің өте жоғары деңгейінде репродуктивті жүйеге әсерін зерттеуде жағымсыз әсерлер туындатты.

Жүктілік жағдайының шамамен 2000 зерттеуінің деректері

ингаляциялық будесонидті қолданумен байланысты жоғары тератогендік қаупін көрсеткен жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде, ГКС даму ақауын туындататыны көрсетілген. Бұл ұсынылатын доза қабылдайтын адамдар үшін болжамды.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде, перинатальді глюкокортикоидтардың шамадан тыс мөлшерінің жатыр ішілік өсудің іркілуінің жоғары қаупіне, ересектердің жүрек-қантaмыр ауруларына, глюкокортикоидтар рецепторлары тығыздығының, нейромедиаторлар айналымының қалпына келмейтін өзгеруіне, және тератогенді дозалар диапазонынан төмен концентрациялардағы өзгерістерге әсері анықталған. Буфомикс Изихейлерді жүктілік кезінде егер тек күтілген пайдасы әлеуетті қаупінен жоғары болған жағдайда ғана қолдану керек. Будесонидтің бронх демікпесін баламалы бақылауды демеп тұру үшін қажетті ең төмен тиімді дозасын қолдану керек.

#### *Лактация кезеңі*

Будесонид емшек сүтіне өтеді. Әйтсе де емдік дозаларда емшекпен қоректенетін балаға ешқандай әсері байқалған жоқ. Формотеролдың емшек сүтіне өтуі белгісіз. Атжалмандардың емшек сүтінде формотеролдың аздаған мөлшері анықталды. Буфомикс Изихейлер препаратын емшекпен қоректендіретін әйелдермен қолдануды егер тек анасы үшін күтілген пайдасы ұрық үшін болуы мүмкін қаупінен басым болса ғана қарастыру керек.

#### *Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе әлеуетті қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Буфомикс Изихейлер көлік құралдарын басқару және машиналарды қолдануға қатысты қабілетке ешқандай әсер етпейді немесе бұл әсерлерді елемеуге болады.

#### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* формотеролдың артық дозалануы әдетте  $\beta$ 2-адренорецепторлар агонистерімен артық дозаланғанда бақыланатын: тремор, бас ауыруы, жүрек қағуының жиілеуі секілді симптомдармен қатар жүреді деп болжамданады. Жекелеген жағдайларда тахикардия, гипергликемия, гипокалиемия, QTc аралығының ұзаруы, аритмия, жүрек айнуы және құсу секілді симптомдар туралы хабарланды. Жедел бронх обструкциясымен пациенттерде үш сағат ішінде қабылданған 90 мкг доза, қауіпсіздігіне қатысты мәселелер туындатқан жоқ.

Будесонид артық дозаланғанда, шамадан тыс дозаларда, клиникалық мәселелер күтілген жоқ. Шамадан тыс дозаларды ұзақ уақыт қолданғанда, гиперкортицизм және бүйрек үсті безі қыртысы функциясының бұзылуы секілді глюкокортикостероидтық әсерлер пайда болуы мүмкін.

Егер Буфомикс Изихейлер препаратымен емді дәрілік зат компоненті формотеролдың артық дозалануына байланысты тоқтату керек болса, ингаляциялық кортикостероидтармен сәйкес емді қамтамасыз етуді

қарастыру керек.

*Емі:* Демеуші және симптоматикалық ем көрсетілімде болуы мүмкін.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

60 доза немесе 120 дозадан ламинацияланған пакеттегі қорғаныш қалпағымен ингаляторда.

1 ламинацияланған пакет және ингаляторға арналған қорғаныш контейнерден медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапта.

60 доза немесе 120 дозадан ламинацияланған пакеттегі қорғаныш қалпағымен ингаляторда.

1 ламинацияланған пакеттен медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапта.

### **Сақтау шарттары**

25 °С-ден аспайтын температурада ылғалдан қорғалған жерде.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Алюминий пакетті ашқаннан кейін 4 ай ішінде пайдалану керек.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Орион Корпорейшн

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

### **Тіркеу куәлігінің иесі**

Орион Корпорейшн

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдар (ұсынымдар) қабылдайтын; дәрілік заттың қауіпсіздігіне тіркеуден кейін бақылауға жауапты ұйымның атауы мен мекенжайы***

«ORION PHARMA EAST (ОРИОН ФАРМА ИСТ)» ЖШҚ

050000, Алматы қ., Төле Би к-сі, 69 үй, 19 кеңсе.

Тел.: 8 (727) 272-61-10, 272-61-11

Факс: 8(727) 272-62-09

Электрондық поштасы: [assel.alshynbayeva@orionpharma.com](mailto:assel.alshynbayeva@orionpharma.com)



