

## **Состав**

*действующее вещество:* formoterole;

1 капсула содержит формотерола фумарата дигидрата 12,5 мкг эквивалентно формотерола фумарата 12 мкг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат полумикронизированный, лактозы моногидрат микронизированный, желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы, содержащие порошок для ингаляций.

*Основные физико-химические свойства:* твердые прозрачные капсулы с 2 цилиндрических секций размера «3», которые содержат белый порошок.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Адренергические препараты для ингаляционного применения. Селективные агонисты бета2-адренорецепторов. Код АТХ R03A C13.

## **Фармакодинамика**

Формотерола фумарат - селективный агонист бета2-адренорецепторов. Оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Препарат действует быстро (начало действия в пределах 1- 3 минут), его эффект сохраняется в течение 12 часов после ингаляции. При применении препарата в терапевтических дозах влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и наблюдается лишь в отдельных случаях.

Формотерол тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из пассивно сенсibilизированных легких человека. Формотерол эффективно предупреждает бронхоспазм, вызванный аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолина. Поскольку бронхорасширяющего эффект препарата выражен на протяжении 12 часов после ингаляции, поддерживающая терапия, при которой формотерол назначают 2 раза в сутки, позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких как в течение дня, так и ночью.

## **Фармакокинетика**

Терапевтическая доза Зафирон составляет от 12 до 24 мкг 2 раза в сутки. Данные, касающиеся фармакокинетических свойств формотерола, полученные из исследований при участии здоровых добровольцев после ингаляции доз превышающих терапевтические и у больных ХОБЛ после ингаляции терапевтических доз. Количество формотерола, что выводилось с мочой в неизменном виде, используется как опосредованный показатель общего влияния препарата на организм и коррелируется с данными об удалении препарата из плазмы крови. Период полувыведения в фазе элиминации, рассчитанные для мочи и плазмы, похожи.

#### *Всасывание.*

При применении формотерола в дозе, превышающей терапевтическую (разовая доза 120 мкг), максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови (266 пмоль / л) наблюдалась через 5 минут после ингаляции. У больных ХОБЛ, получавших формотерол в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, концентрации формотерола в плазме, измерялись через 10 минут, 2 часа и 6 часов после ингаляции, находились в диапазонах 11,5 - 25,7 пмоль / л и 23,3 - 50,3 пмоль / л соответственно.

Определение суммарной экскреции формотерола и (или) его (R, R) - i (S, S) - энантиомер показало, что количество формотерола в кровотоке увеличивается пропорционально объема дозы (12 - 96 мкг).

После ингаляции 12 или 24 мкг формотерола фумарата 2 раза в сутки в течение 12 недель удаления формотерола в неизменной форме с мочой увеличивалось от 63% до 73% (последняя доза по сравнению с первой дозой) у больных с астмой и от 19% до 38% у больных ХОБЛ. Эти данные указывают на ограниченную кумуляции формотерола в плазме крови после многократного приема. После многократного приема не наблюдалось относительно большая кумуляция одного из энантиомеров по сравнению с другим.

Как и в случае с другими препаратами, которые применяют с помощью ингалятора, следует ожидать, что большую часть дозы формотерола из ингалятора пациент проглотит и она будет потом адсорбироваться из желудочно-кишечного тракта. После приема 80 микрограммов формотерола фумарата с пометкой 3Н двум здоровым волонтерам, всасывалось менее 65% принятой дозы.

#### *Распространение.*

Связывание формотерола с белками плазмы крови составляет 61-64% (в первую очередь связывание происходит с альбумином - 34%). По концентрации, достигается после приема терапевтических доз - сатурация мест связывания не

происходит.

### *Метаболизм.*

Основным путем метаболизма формотерола является прямая глюкуронизация. Другой путь метаболизма - O-деметилирования с последующей глюкуронизацией. Другие метаболические процессы: конъюгация формотерола с сульфатом и деформильювання, после которого происходит конъюгация формотерола с сульфатом. В-деметилирования и глюкуронизация катализируемых многими изоферментами (соответственно UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7, 2B15 и CYP2D6, 2C19, 2A6), что указывает на небольшую вероятность появления взаимодействия с другими лекарственными средствами из-за торможения специфических изоферментов, участвующих в метаболизме формотерола. Формотерол в терапевтических концентрациях не тормозит изоферменты цитохрома P450.

### *Выведение.*

У больных астмой или ХОБЛ, леченных в течение 12 недель дозами по 12 или 24 мкг формотерола фумарата дважды в сутки, соответственно около 10% и 7% дозы удалялось в неизмененном виде с мочой. Энантиомера (R, R) и (S, S) составили соответственно 40% и 60% количества формотерола в неизмененном виде в моче, после приема одной дозы (от 12 до 120 мкг) здоровыми волонтерами и после однократного и многократного приема больными астмой.

Активное вещество и его метаболиты полностью элиминируются из организма; около 2/3 от дозы, принятой внутрь, выводится с мочой, а 1/3 с калом. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл / мин.

У здоровых волонтеров период полувыведения формотерола из плазмы крови после ингаляции однократной дозы 120 мкг формотерола фумарата составляет 10 часов, тогда период полувыведения энантиомеров (R, R) и (S, S), рассчитанные на основании показателей удаления с мочой, составляют соответственно 13,9 и 12,3 часа.

Фармакокинетические свойства формотерола у пациентов пожилого возраста и у больных с нарушениями функции печени или почек не исследовались.

### **Показания**

Профилактика и лечение бронхоспазма у больных бронхиальной астмой; профилактика бронхоспазма, вызванного аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой; профилактика и лечение нарушений бронхиальной

проходимости у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), в т.ч. с хроническим бронхитом и эмфиземой.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к формотеролу или другим компонентам препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременное применение Зафирона и таких лекарственных средств как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты и трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, макролиды или препаратов, которые удлиняют интервал QT, требует осторожности, так как их действие на сердечно-сосудистую систему может усиливаться (например, препараты, увеличивающие интервал QT, повышают риск возникновения желудочковых аритмий).

Одновременное применение других симпатомиметических средств может усиливать побочное действие Зафирона.

Одновременное применение производных ксантина, стероидов или диуретиков может усиливать потенциальное гипокалиемическое действие бета2-адренорецепторов.

Гипокалиемия может увеличивать предрасположенность к нарушению сердечного ритма у пациентов, которые лечатся гликозидами наперстянки.

У пациентов, которые одновременно принимают обезболивающие препараты в форме галогенированных углеводов, риск появления нарушений ритма сердца.

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять или блокировать действие Зафирона. В связи с этим не следует применять Зафирон совместно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли), если нет другой альтернативы.

## **Особенности применения**

Следует подбирать в соответствии с индивидуальными потребностями больного наименьшую возможную дозу Зафирона, которая обеспечивает терапевтическое действие. Не следует превышать максимальную рекомендованную дозу (см. «Способ применения и дозы»).

### *Противовоспалительное лечение.*

При лечении больных с астмой следует использовать препарат Зафирона бета2-адреностимулятор пролонгированного действия (англ. LABA), только как вспомогательный препарат, применяется вместе с кортикостероидами ингаляционного использования у больных, у которых астма не контролируется соответствующим образом с помощью ингаляционных кортикостероидов или у больных, у которых обострение болезни дает основание для начала лечения с помощью кортикостероидов ингаляционного использования и бета2-адреностимулятора пролонгированного действия.

В возрасте от 6 до 12 лет рекомендуется использование комплексного препарата, содержащего кортикостероиды ингаляционного применения и бета2-адреностимулятор пролонгированного действия, за исключением случаев, когда требуется применение отдельных ингаляционных кортикостероидов и бета 2 адреностимулятора пролонгированного действия.

Не следует применять Зафирон одновременно с другими бета 2 адренорецепторов пролонгированного действия. При лечении больных астмой Зафирон следует использовать как вспомогательный препарат больным, у которых астма не контролируется соответствующим образом с помощью других средств (например ингаляционных кортикостероидов в малых и средних дозах) или у больных, у которых обострение болезни дает основание для начала лечения с помощью двух препаратов, используемых в поддерживающей терапии, в том числе с помощью препарата Зафирон.

Для пациентов, не получающих противовоспалительного лечения, его следует начать одновременно с началом применения препарата Зафирон. Пациентам следует рекомендовать продолжение противовоспалительной терапии после начала применения препарата Зафирон, даже если отмечено улучшение состояния.

Если симптомы астмы уменьшатся, можно рассмотреть постепенное уменьшение дозы препарата Зафирон. Важно регулярно контролировать состояние пациентов в период снижения дозы. Следует применить минимальную эффективную дозу препарата Зафирон.

### *Обострение астмы.*

Клинические исследования с применением препарата Зафирон указывают на частую появление тяжелых обострений астмы у пациентов, принимавших Зафирон, чем у пациентов, получавших плацебо, наблюдается в возрасте от 5 до 12 лет. Эти исследования не дают возможности точного определения разницы в

количестве случаев обострения астмы между исследуемыми группами.

Если симптомы остаются или количество доз Зафирона, необходимое для контроля симптомов заболевания, увеличивается, это обычно указывает на ухудшение течения основного заболевания и необходимость пересмотра врачом базовой терапии астмы.

Не следует начинать лечение препаратом Зафирон, а также увеличивать дозировку в период обострения астмы.

Не следует применять препарат Зафирон с целью ослабления острых симптомов астмы.

В случае приступа астмы следует применить бета 2 адреностимулятор быстрого действия. Следует проинформировать пациента о необходимости неотложной потребности в медицинской помощи в случае внезапного обострения астмы.

Необходимость частого приема препарата (то есть профилактическое лечение), например с помощью кортикостероидов и бета2-адренорецепторов пролонгированного действия) с целью профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, несколько раз в неделю, несмотря на поддерживающую терапию, может быть симптомом недостаточного контроля астмы и может быть основанием просмотра лечения астмы и оценки выполнения пациентом рекомендаций врача.

#### *Сопутствующие заболевания.*

Зафирон необходимо применять с осторожностью и под наблюдением врача, особенно с точки зрения соблюдения рекомендованной дозы: ишемическая болезнь сердца; нарушения сердечного ритма и проводимости, особенно при AV-блокаде III степени тяжелая сердечная недостаточность или тяжелая декомпенсированная сердечная недостаточность, идиопатический подклапанный аортальный стеноз, тяжелая гипертензия, аневризма, феохромоцитома, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT скорректированный > 0,44 сек).

Через гипергликемический эффект, свойственный  $\beta$ 2-адреностимуляторам, пациентам, больным сахарным диабетом, рекомендуется дополнительный контроль уровня глюкозы в крови.

#### *Гипокалиемия.*

Следствием терапии  $\beta_2$ -адренорецепторов может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Поскольку это действие препарата может быть усилено гипоксией и сопутствующим лечением, особую осторожность следует соблюдать больным бронхиальной астмой тяжелого течения. В этих случаях рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

#### *Парадоксальный бронхоспазм.*

Как и при проведении другой ингаляционной терапии, при применении препарата Зафирон следует учитывать возможность развития парадоксального бронхоспазма. В этом случае следует немедленно отменить препарат и назначить альтернативное лечение.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять препарат.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

В случае появления головокружения, тремора, судорог во время лечения не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Безопасность применения Зафирона в период беременности и кормления грудью не установлена.

В исследованиях на животных формотерол вызвал выкидыши, а также уменьшал раннее послеродовое выживания и вес при рождении.

Следует избегать применения препарата в период беременности, разве что нет более безопасного альтернативного препарата. Формотерол, как и другие бета<sub>2</sub>-адреностимуляторы, может замедлять процесс родов вследствие токолитического действия.

Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко. Вещество найдено в молоке самок крыс в период лактации. Женщинам на период лечения следует прекратить кормление грудью.

#### **Способ применения и дозы**

Зафирон предназначен для ингаляционного применения взрослым и детям старше 6 лет.

## Взрослые.

### *Бронхиальная астма.*

1-2 капсулы для ингаляции (12-24 мкг) 2 раза в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза для поддерживающей терапии составляет 48 мкг в сутки. В случае необходимости можно дополнительно применить 1-2 капсулы в сутки с целью уменьшения проявления симптомов. Если потребность в применении дополнительных доз препарата возникает чаще, чем 2 дня в неделю, следует пересмотреть лечение, поскольку это может указывать на ухудшение течения основного заболевания.

### *Хроническая обструктивная болезнь легких.*

1-2 капсулы для ингаляций (12-24 мкг) 2 раза в сутки.

Максимальная суточная доза для поддерживающей терапии составляет 48 мкг в сутки.

### *Профилактика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, аллергенами или холодным воздухом.*

Ингалировать содержимое 1 капсулы (12 мкг) за 15 минут до физической нагрузки или предполагаемого контакта с аллергеном. Больным бронхиальной астмой тяжелого течения может потребоваться применение 2 капсул для ингаляции (24 мкг) в сутки.

## Дети в возрасте от 6 лет.

### *Бронхиальная астма.*

1 капсула для ингаляции (12 мкг) 2 раза в сутки.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 24 мкг в сутки.

### *Профилактика бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, аллергенами или холодным воздухом.*

Следует ингалировать содержимое 1 капсулы (12 мкг) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном.

## Способ применения ингалятора

1. Снять крышечку-насадку из ингалятора.
2. Придерживая ингалятор за нижнюю часть, открыть его, возвращая наконечник (верхнюю часть) по стрелке.



3. Поместить капсулу в камеру, имеет форму капсулы и находится в нижней части ингалятора. Капсулу надо вынимать из упаковки непосредственно перед применением.
4. Вернуть наконечник в закрытое положение.
5. Нажать до конца кнопки в нижней части ингалятора одновременно (только один раз!), Придерживая ингалятор в вертикальном положении.

**ВНИМАНИЕ!** В этот момент капсула может распасться и маленькие кусочки желатина могут попасть в рот или горло. Капсула состоит из пищевого желатина. Вероятность распада капсулы будет минимальной, если ее пробить не более одного раза, будут соблюдены условия хранения, и если распаковать капсулу непосредственно перед применением.

6. Сделать глубокий выдох.
7. Взять наконечник в рот и немного запрокинуть голову назад, устами зажать наконечник и сделать несколько быстрых равномерных и глубоких вдохов. В этот момент капсула начинает вращаться в камере ингалятора, а порошок - рассеиваться, сопровождающееся характерным звуком. Если такой звук не появится, то капсула застряла в камере. В этом случае надо открыть ингалятор и освободить капсулу. Запрещается пытаться освободить капсулу путем многократного нажатия на кнопки.
8. Услышав характерный звук (жужжание), необходимо задержать дыхание, насколько это возможно без ощущения дискомфорта, и вытащить ингалятор изо рта. Сделать выдох. Затем открыть ингалятор и проверить, не остался в капсуле порошок. Если порошок остался, необходимо повторить действия, указанные в п. 6-8.
9. Открыть ингалятор, вытащить пустую использованную капсулу, вернуть в закрытое положение наконечник и надеть крышку-насадку.

*Очистка ингалятора:* для устранения остатков порошка необходимо протереть наконечник и камеру для капсулы сухой салфеткой или чистой мягкой щеточкой.

## **Дети**

Не следует применять формотерол детям до 6 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта в этой группе пациентов.

## **Передозировка**

*Симптомы:* передозировка Зафирона может привести к явлениям, характерным для избыточного действия других  $\beta$ 2-адренорецепторов, таких как тошнота,

рвота, головная боль, тремор, сонливость, сердцебиение, тахикардия, желудочковые аритмии, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, удлинение интервала QT на кардиограмме, артериальная гипертензия.

*Лечение:* показано проведение поддерживающей и симптоматической терапии. В серьезных случаях необходима госпитализация.

Может рассматриваться применение бета-адреноблокаторов, но только при условии соблюдения чрезвычайной осторожности, поскольку применение этих средств может привести бронхоспазм.

В случае сильной интоксикации нужно следить за концентрацией электролитов (например, калия) в сыворотке крови и кислотно-щелочным балансом.

## **Побочные реакции**

*Тяжелое обострение астмы.*

Плацебо контролируемые клинические исследования, в которых формотерол применяли в течение по крайней мере 4 недель, указывают на более частое появление тяжелых обострений астмы у пациентов, принимавших формотерол (0,9% в случае дозы 10-12 мкг дважды в сутки, 1,9% в случае дозы 24 мкг 2 раза в сутки), чем у пациентов, получавших плацебо (0,3%), в том числе в возрасте от 6 до 12 лет.

*Опыт применения у молодежи и взрослых пациентов с астмой*

В двух широкомасштабных контролируемых исследованиях, которые проводили в течение 12 недель с целью регистрации препарата с содержанием формотерола на американском рынке, в которые включены 1095 пациентов в возрасте от 12 лет, тяжелые обострения астмы (обострение астмы, при которых необходима госпитализация) имели место чаще в случае приема формотерола в дозе 24 мкг дважды в сутки (9/271, 3,3%), чем в случае приема формотерола в дозе 12 мкг дважды в сутки (1/275, 0,4%), приема плацебо (2/277, 0,7%) или Албутерол (2 / 277, 0,7%).

В следующем клиническом исследовании, которое касалось вышеупомянутых наблюдений, включили 2085 пациентов. Сравнивали тяжелое побочное действие, связанное с астмой, в группах, принимавших большие и меньшие дозы препарата. Результаты полученные в этом 16-недельном исследовании не обнаружили существование четкой связи между появлением этого действия и дозой формотерола.

Процент пациентов с тяжелыми обострениями астмы в этом исследовании был несколько выше в случае приема формотерола, чем в случае применения плацебо (в трех группах с двойным слепым методом: формотерол в дозе 24 мкг дважды в сутки (2/527, 0,4%), формотерол в дозе 12 мкг дважды в сутки (3/527, 0,6%) и плацебо (1/514, 0,2%) и в группе с известным препаратом: формотерол в дозе 12 мкг два раза в сутки и до двух дополнительных доз в сутки (1 / 517,0,2%).

#### *Опыт применения у детей в возрасте от 6 до 12 лет с астмой*

Безопасность применения препарата с содержанием формотерола в дозе 12 мкг дважды в сутки, препарата в дозе 24 мкг дважды в сутки и плацебо сравнивалась в одном большом много центровом рандомизированном клиническом исследовании с двойным слепым методом, которое проводили в течение 52 недель в группе с участием 518 детей (в возрасте от 6 до 12 лет) с астмой, которым был необходим ежедневный прием бронхорасширяющих и противовоспалительных препаратов. Тяжелые обострения астмы появлялись чаще у детей, получавших формотерол в дозе 24 мкг дважды в сутки (11/171, 6,4%) или формотерол в дозе 12 мкг дважды в сутки (8/171, 4,7%), чем у детей, получавших плацебо, (0/176, 0,0%).

Частота появления определены следующим образом: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1/100, <1/10$ ), иногда ( $\geq 1/1000, <1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000, <1 / 1000$ ) и очень редко ( $<1/10000$ ).

<i>Со стороны иммунной системы</i>	Редко: реакции гиперчувствительности, включая гипертонический криз, бронхоспазм, крапивницу, ангионевротический отек,
Нарушение метаболизма и питания	Редко: гипокалиемия Очень редко: гиперкалиемия
<i>Со стороны ЦНС</i>	Часто: головная боль, тремор Иногда: возбуждение, чувство тревоги, нервозность, бессонница, головокружение Очень редко: изменение вкусовых ощущений

<p><i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i></p>	<p>Часто: сердцебиение</p> <p>Иногда: тахикардия</p> <p>Редко: аритмия, например, фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, экстрасистола</p> <p>Очень редко: стенокардия, удлиненный интервал QT на кардиограмме, периферические отеки</p>
<p><i>Со стороны дыхательной системы и грудной клетки</i></p>	<p>Иногда: парадоксальный бронхоспазм, кашель, сыпь, повышение артериального давления (включая гипертензию), аллергические реакции, раздражение глотки</p>
<p><i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i></p>	<p>Очень редко: тошнота</p>
<p><i>Со стороны костно-мышечной системы</i></p>	<p>Иногда: судороги, миалгии</p>

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 ° С.

### **Упаковка**

По 10 капсул в Pa-Al-PVC блистере, по 6 блистеров вместе с ингалятором и инструкцией по применению в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО «Адамед Фарма», Польша.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабьянице, Польша.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).