

ДАТА ВВЕДЕНИЯ 30 ИЮНЯ 2006 г.

Приказ федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 30.06.06 № 50изм-ПР-РЕГ/О6

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

# ФОРАДИЛ / FORADIL

(информация для специалистов)

**Торговое название:** Форадил

**Международное непатентованное название (МНН):** формотерол

**Лекарственная форма:** капсулы с порошком для ингаляций

**Состав:** 1 капсула содержит: активное вещество - формотерола фумарат 12 мкг; вспомогательное вещество - лактоза.

**Описание:** прозрачные бесцветные капсулы, с маркировкой CG на крышечке и FXF на корпусе или CG на корпусе и FXF на крышечке черными чернилами. Размер капсулы 3. Содержимое капсулы: белого цвета свободно текучий порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** бета<sub>2</sub>-адреномиметик селективный

АТХ код: R03 AC13.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### *Фармакодинамика*

Формотерол является селективным агонистом бета<sub>2</sub>-рецепторов. Он оказывает бронхорасширяющее действие у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Действие препарата наступает быстро (в пределах 1-3 минут) и сохраняется в течение 12 часов после ингаляции. При использовании терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях.

Форадил тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток. В экспериментах на животных были показаны некоторые противовоспалительные свойства формотерола, такие как способность препятствовать развитию отека и накоплению воспалительных клеток.

В экспериментальных исследованиях на животных *in vitro* было показано, что рацемический формотерол и его (R,R) и (S,S) энантиомеры являются высокоселективными агонистами бета<sub>2</sub>-рецепторов. (S,S) энантиомер был в 800-1000 раз менее активен чем (R,R) энантиомер и не оказывал негативного воздействия на активность (R,R) энантиомера в отношении влияния на гладкую мускулатуру трахеи. Не было получено фармакологических доказательств преимущества использования одного из этих двух энантиомеров, по сравнению с рацемической смесью.

В исследованиях, проведенных у людей, показано, что Форадил эффективно предотвращает бронхоспазм, вызываемый вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином. Поскольку бронхорасширяющий эффект Форадилла остается выраженным в течение 12 часов после ингаляции, назначение препарата 2 раза в сутки для длительной поддерживающей терапии позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких как в течение дня, так и ночью.

У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения формотерол, применяемый в виде ингаляций из Аэролайзера в дозах по 12 или 24 мкг 2 раза в день, вызывает быстрое наступление бронхорасширяющего эффекта, который продолжается в течение

минимум 12 часов и сопровождается улучшением параметров качества жизни.

### ***Фармакокинетика***

Терапевтический диапазон доз формотерола составляет от 12 мкг до 24 мкг 2 раза в день. Данные по фармакокинетике формотерола получены у здоровых добровольцев после ингаляции формотерола в дозах выше рекомендуемого диапазона и у больных ХОБЛ после ингаляции формотерола в терапевтических дозах.

#### *Всасывание.*

После однократной ингаляции формотерола fumarата в дозе 120 мкг здоровым добровольцам формотерол быстро абсорбировался в плазму, максимальная концентрация формотерола в плазме (Стар) составляла 266 пмоль/л и достигалась в течение 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, измеренные 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, соответств. венно.

В исследованиях, в которых изучали суммарную экскрецию формотерола и его (R,R) и (S,S) энантиомеров с мочой, было показано, что количество формотерола в системном кровотоке повышается пропорционально величине ингалируемой дозы (12-96 мкг). После ингаляционного применения формотерола в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель экскреция неизмененного формотерола с мочой у больных с бронхиальной астмой увеличивалась на 63-73%, а у больных ХОБЛ - на 19-38%. Это указывает на некоторую кумуляцию формотерола в плазме после многократных ингаляций. При этом не отмечалось большей кумуляции одного из энантиомеров формотерола по сравнению с другим после повторных ингаляций.

Так же, как это сообщалось и для других лекарственных средств, применяемых в виде ингаляций, большая часть формотерола, применяемого с помощью ингалятора, будет проглота ваться и затем всасываться из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При назначении 80 мкг <sup>3</sup>H-меченого формотерола внутрь двум здоровым добровольцам абсорбировалось по меньшей мере 65% формотерола.

#### *Связывание с белками плазмы крови и распределение.*

Связывание формотерола с белками плазмы составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки - 34%.

В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.

#### *Метаболизм.*

Основным путем метаболизма формотерола является прямая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Другой путь метаболизма - O-деметилирование с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронидацией).

Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию формотерола с сульфатом с последующим деформилированием. Множество изоферментов участвуют в процессах глюкуронидации (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и O-деметилирования (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) формотерола, что предполагает низкую вероятность лекарственного взаимодействия посредством ингибирования какого-либо изофермента, принимающего участие в метаболизме формотерола. В терапевтических концентрациях формотерол не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450.

#### *Выведение.*

У больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших формотерола фумарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10% или 7% дозы, соответственно, определялось в моче в виде неизмененного формотерола. Рассчитанные доли (R,R) и (S,S) энантиомеров неизмененного формотерола в моче составляют 40% и 60%, соответственно, после однократной дозы формотерола (12-120 мкг) у здоровых добровольцев и после однократных и повторных доз формотерола у больных бронхиальной астмой. Активное вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма; около 2/3 от приносимой внутрь дозы выводится с мочой, 1/3 - с калом. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл/мин.

У здоровых добровольцев конечный период полувыведения формотерола из плазмы после однократной ингаляции формотерола фумарата в дозе 120 мкг составляет 10 ч; конечные периоды полувыведения (R,R) и (S,S) энантиомеров, рассчитанные по экскреции с мочой, составляли 13,9 и 12,3 часа соответственно. **Фармакокинетика у отдельных групп пациентов Пол**

После корректировки по массе тела фармакокинетические параметры формотерола у мужчин и у женщин не имеют существенных различий. *Пожилые пациенты*

Фармакокинетика формотерола у пожилых пациентов не изучалась. *Педиатрия*

В клиническом исследовании у детей в возрасте 5-12 лет с бронхиальной астмой, получавших формотерола фумарат в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, экскреция неизмененного формотерола с мочой увеличивалась на 18-84% по сравнению с соответствующим показателем, измеренным после первой дозы.

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

*Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек*

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

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой.
- Профилактика бронхоспазма, вызываемого вдыханием аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой.
- Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции, хроническим бронхитом и эмфиземой легких.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Детский возраст до 5 лет.
- Кормление грудью.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

*Сопутствующие заболевания*

Соблюдение особой осторожности при применении Форадила (особенно с точки зрения снижения дозы) и тщательное наблюдение за пациентами требуется при наличии следующих сопутствующих заболеваний: ишемическая болезнь сердца; нарушения сердечного ритма и проводимости, особенно атриовентрикулярная блокада III степени; тяжелая сердечная недостаточность; идиопатический подклапанный аортальный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT скорректированный > 0.44 сек).

По причине гипергликемического эффекта, свойственного бета2-адреномиметикам, у больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный регулярный контроль концентрации глюкозы в крови.

### ***Применение при беременности и в период лактации***

Безопасность применения Форадила при беременности и в период лактации до настоящего времени не установлена.

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Формотерол, так же как и другие бета2-адреностимуляторы, может замедлять процесс родов вследствие токолитического действия (релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки). Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко человека. Матери, получающие Форадил, не должны кормить грудью.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Форадил предназначен для ингаляционного применения у взрослых и детей в возрасте 5 лет и старше.

Препарат представляет собой порошок для ингаляций, который следует применять только с помощью специального устройства - Аэролайзера, который входит в комплект упаковки.

#### ***Взрослые***

При *бронхиальной астме* доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день для облегчения симптомов. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, становится чаще, чем 2 дня в неделю), следует рекомендовать пациенту проконсультироваться с врачом на предмет пересмотра терапии, так как это может указывать на ухудшение течения основного заболевания.

*С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или неизбежным воздействием известного аллергена*, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы). Больным *бронхиальной астмой* тяжелого течения может потребоваться разовая доза 24 мкг.

При *ХОБЛ* доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет по 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день.

#### ***Дети в возрасте 5 лет и старше***

При *бронхиальной астме* доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12 мкг 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день для облегчения симптомов. Если потребность в применении дополнительных доз препарата перестает быть эпизодической (например, становится чаще, чем 2 дня в неделю), следует рекомендовать пациенту проконсультироваться с врачом на предмет пересмотра терапии, так как это может указывать на ухудшение течения основного заболевания.

*С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или неизбежным воздействием известного аллергена*, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать содержимое 1 капсулы (12 мкг).

#### ***Инструкции по проведению ингаляций***

Для того, чтобы обеспечить правильное применение препарата, врач или другой медицинский работник должен показать пациенту, как пользоваться ингалятором; объяснить пациенту, что применять капсулы с порошком для ингаляций следует только с помощью Аэролайзера;

предупредить пациента, что капсулы предназначены только для ингаляционного применения, и не предназначены для проглатывания.

Важно, чтобы пациент понял, что из-за разрушения желатиновой капсулы маленькие кусочки желатина в результате ингаляции могут попасть в рот или горло. Для того, чтобы свести данное явление к минимуму, не следует прокалывать капсулу более 1 раза. Вынимать капсулу из блистерной упаковки следует непосредственно перед применением. (См. также Инструкцию по применению Аэролайзера.)

### **побочное действие**

Нежелательные реакции распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ( $> 1/10$ ); часто (от  $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); иногда ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - реакции повышенной чувствительности, такие как артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема.

*Со стороны нервной системы и психики:* часто - головная боль, тремор; иногда - ажитация, чувство тревоги, нервозность, бессонница, головокружение.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - ощущение сердцебиения; иногда - тахикардия, периферические отеки.

*Со стороны дыхательной системы:* иногда - бронхоспазм. *Местные реакции:* иногда - раздражение слизистой оболочки глотки и гортани. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень редко - тошнота. *Со стороны мышечно-скелетной системы:* иногда - судороги в мышцах, миалгии.

*Прочие:* искажение вкусовых ощущений.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

*Симптомы.* Передозировка Форадила, вероятно, может привести к развитию явлений, характерных для бета<sub>2</sub>-адреномиметиков: тошнота, рвота, головная боль, тремор, сонливость, ощущение сердцебиения, тахикардия, желудочковые аритмии, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия.

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

Может рассматриваться применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов, но только под тщательным медицинским наблюдением при условии соблюдения чрезвычайной осторожности, так как использование таких средств может вызвать бронхоспазм.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Форадил, так же как и другие бета<sub>2</sub>-адреностимуляторы, следует с осторожностью назначать пациентам, получающим такие лекарственные средства, как хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, а также другие препараты, о которых известно, что они удлиняют интервал QT, так как в этих случаях действие адреностимуляторов на сердечно-сосудистую систему может усиливаться. При применении препаратов, способных удлинять интервал QT, повышается риск возникновения желудочковых аритмий. Одновременное применение других симпатомиметических средств может приводить к усугублению побочных эффектов Форадила.

Одновременное применение производных ксантина, глюкокортикостероидов или диуретиков может усиливать потенциальное гипокалиемическое действие бета2-адреномиметиков. Гипокалиемия может увеличить предрасположенность к развитию сердечных аритмий у пациентов, получающих препараты наперстянки.

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять действие Форадила. В связи с этим не следует при изменении Форадила совместно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли), если только к использованию такой комбинации препаратов не вынуждают какие-либо чрезвычайные причины.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Показано, что при применении Форадила улучшается качество жизни больных ХОБЛ.

### *Противовоспалительная терапия*

Обычно пациенты с бронхиальной астмой, которым требуется регулярная терапия бета2-адреностимуляторами, должны также регулярно получать адекватные дозы противовоспалительных средств (например, глюкокортикостероиды ингаляционно или внутрь, и/или у детей - кромогликат натрия). Всякий раз, когда назначают Форадил, необходимо оценить состояние пациентов в отношении адекватности той противовоспалительной терапии, которую они получают. После начала лечения Форадилом пациентам следует рекомендовать продолжать противовоспалительную терапию без изменений, даже в том случае, если будет отмечено улучшение.

Необходимо пересмотреть врачом базовую терапию бронхиальной астмы в том случае, если на фоне применения препарата сохраняются симптомы астмы, или если количество доз Форадила, требуемое для контроля симптомов заболевания, увеличивается, поскольку это обычно свидетельствует об ухудшении течения основного заболевания.

### *Гипокалиемия*

Следствием терапии бета2-адреномиметиками может быть развитие потенциально серьезной гипокалиемии. Так как данное действие препарата может быть усилено гипоксией и сопутствующим лечением, особую осторожность следует соблюдать у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. В этих случаях рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

### *Парадоксальный бронхоспазм*

Так же как и при проведении другой ингаляционной терапии, следует учитывать возможность развития парадоксального бронхоспазма. Если он возникает, следует немедленно отменить препарат и назначить альтернативное лечение.

### ***Влияние на способность водить автомашину и работать с механизмами***

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомашины или управления механизмами в период применения препарата.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг

По 10 капсул в блистере. 3 блистера вместе с инструкцией по применению и устройством для ингаляций Аэролайзер в картонной пачке.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25°C. Предохранять от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года

Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ Швейцария  
Novartis pharma AG, Manufactured by Novartis Pharma Stein AG, Switzerland  
Адрес: Лихтштрассе 35,4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35,4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:  
123104, Москва, Б.Палашевский пер., 15