

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ЗАФІРОН

(ZAFIRON)

Склад:

діюча речовина: formoterole;

1 капсула містить формотеролу фумарату дигідрату 12,5 мкг еквівалентно формотеролу фумарату 12 мкг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат напівмікронізований, лактози моногідрат мікронізований, желатин.

Лікарська форма. Капсули, що містять порошок для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді прозорі капсули з 2 циліндричних секцій розміру «3», які містять білий порошок.

Фармакотерапевтична група. Адренергічні препарати для інгаляційного застосування. Селективні агоністи бета₂-адренорецепторів. Код АТХ R03A C13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Формотеролу фумарат — селективний агоніст бета₂-адренорецепторів. Чинить бронхорозширювальну дію у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Препарат діє швидко (початок дії у межах 1–3 хвилин), його ефект зберігається протягом 12 годин після інгаляції. При застосуванні препарату у терапевтичних дозах вплив на серцево-судинну систему є мінімальним і спостерігається лише в окремих випадках.

Формотерол гальмує вивільнення гістаміну і лейкотрієнів з пасивно сенсibiliзованих легенів людини. Формотерол ефективно попереджає бронхоспазм, спричинений алергенами, фізичним навантаженням, холодним повітрям, гістаміном або метахоліном. Оскільки бронхорозширювальний ефект препарату є вираженим протягом 12 годин після інгаляції, підтримуюча терапія, при якій формотерол призначають 2 рази на добу, дозволяє у більшості випадків забезпечити необхідний контроль бронхоспазму при хронічних захворюваннях легенів

як протягом дня, так і вночі.

Фармакокінетика.

Терапевтична доза препарату Зафірон становить від 12 до 24 мкг 2 рази на добу. Дані, що стосуються фармакокінетичних властивостей формотеролу, отримані з досліджень з участю здорових волонтерів після інгаляції доз більших за терапевтичні та у хворих на ХОЗЛ після інгаляції терапевтичних доз. Кількість формотеролу, що виводилась із сечею у незміненому вигляді, використовується як опосередкований показник загального впливу препарату на організм та корелюється з даними про видалення препарату з плазми крові. Періоди напіввиведення у фазі елімінації, розраховані для сечі та плазми, схожі.

Всмоктування.

При застосуванні формотеролу в дозі, що перевищує терапевтичну (разова доза 120 мкг), максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові (266 пмоль/л) спостерігалася через 5 хвилин після інгаляції. У хворих на ХОЗЛ, які отримували формотерол у дозах 12 або 24 мкг 2 рази на добу протягом 12 тижнів, концентрації формотеролу у плазмі, що вимірювалися через

10 хвилин, 2 години і 6 годин після інгаляції, знаходились у діапазонах 11,5 – 25,7 пмоль/л і 23,3 – 50,3 пмоль/л відповідно.

Визначення сумарної екскреції формотеролу та (або) його (R,R)- і (S,S)-енантіомерів показало, що кількість формотеролу у кровотоці збільшується пропорційно до об'єму застосованої дози (12 — 96 мкг).

Після інгаляції 12 або 24 мкг формотеролу фумарату 2 рази на добу протягом 12 тижнів видалення формотеролу у незмінній формі з сечею збільшувалось від 63 % до 73 % (остання доза порівняно з першою дозою) у хворих з астмою та від 19 % до 38 % у хворих на ХОЗЛ. Ці дані вказують на обмежену кумуляцію формотеролу у плазмі крові після багаторазового прийому. Після багаторазового прийому не спостерігалася відносно більша кумуляція одного з енантіомерів порівняно з іншим.

Як і у випадку з іншими препаратами, які застосовують за допомогою інгалятора, слід очікувати, що більшу частину дози формотеролу з інгалятора пацієнт проковтне і вона буде потім адсорбуватися зі шлунково-кишкового тракту. Після внутрішнього прийому

80 мікрограмів формотеролу фумарату з позначкою ^3H двом здоровим волонтерам, всмоктувалося щонайменше 65 % прийнятої дози.

Розповсюдження.

Зв'язування формотеролу з білками плазми крові становить 61–64 % (у першу чергу зв'язування відбувається з альбуміном — 34 %). Щодо концентрації, яка досягається після прийому терапевтичних доз – сатурація місць зв'язування не відбувається.

Метаболізм.

Основним шляхом метаболізму формотеролу є пряма глюкуронізація. Інший шлях метаболізму — О-деметилування з подальшою глюкуронізацією. Інші метаболічні процеси: кон'югація формотеролу з сульфатом та деформілювання, після якого відбувається кон'югація формотеролу з сульфатом. О-деметилування та глюкуронізація каталізуються багатьма

ізоферментами (відповідно UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7, 2B15 та CYP2D6, 2C19, 2A6), що вказує на невелику імовірність появи взаємодії з іншими лікарськими засобами через гальмування специфічних ізоферментів, які беруть участь у метаболізмі формотеролу. Формотерол у терапевтичних концентраціях не гальмує ізоферменти цитохрому P450.

Виведення.

У хворих на астму або ХОЗЛ, які лікувалися протягом 12 тижнів дозами по 12 або 24 мкг формотеролу фумарату двічі на добу, відповідно близько 10 % та 7 % дози видалось у незмінній формі з сечею. Енантіомери (R,R) і (S,S) становили відповідно 40 % та 60 % кількості формотеролу у незмінній формі у сечі, після прийому однієї дози (від 12 до

120 мкг) здоровими волонтерами та після одноразового та багаторазового прийому хворими на астму.

Активна речовина та її метаболіти повністю елімінуються з організму; близько 2/3 від дози, застосованої внутрішньо, виводиться із сечею, а 1/3 з калом. Нирковий кліренс формотеролу становить 150 мл/хв.

У здорових волонтерів період напіввиведення формотеролу з плазми крові після інгаляції одноразової дози 120 мкг формотеролу фумарату складає 10 годин, натомість періоди напіввиведення енантіомерів (R,R) і (S,S), розраховані на підставі показників видалення з сечею, становлять відповідно 13,9 та 12,3 години.

Фармакокінетичні властивості формотеролу у пацієнтів літнього віку та у хворих із порушеннями функції печінки або нирок не досліджувались.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика та лікування бронхоспазму у хворих на бронхіальну астму; профілактика бронхоспазму, спричиненого алергенами, холодним повітрям або фізичним навантаженням; профілактика та лікування порушень бронхіальної прохідності у хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ), у т.ч. з хронічним бронхітом та емфіземою.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до формотеролу або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування Зафірону і таких лікарських засобів як хінідин, дизопірамід, прокаїнамід, фенотіазини, антигістамінні препарати і трициклічні антидепресанти, інгібітори MAO, макроліди або препаратів, які подовжують інтервал QT, вимагає обережності, тому що їхня дія на серцево-судинну систему може посилюватись (наприклад, препарати, які

збільшують інтервал QT, збільшують ризик виникнення шлуночкових аритмій).

Одночасне застосування інших симпатоміметичних засобів може посилювати побічну дію Зафірону.

Одночасне застосування похідних ксантину, стероїдів або діуретиків може посилювати потенціальну гіпокаліємічну дію бета₂-адреностимуляторів.

Гіпокаліємія може збільшувати схильність до порушення серцевого ритму у пацієнтів, що лікуються глікозидами дигіталісу.

У пацієнтів, які одночасно приймають знеболювальні препарати у формі галогенованих вуглеводнів, є ризик появи порушень ритму серця.

Бета-адреноблокатори можуть послаблювати або блокувати дію Зафірону. У зв'язку з цим не слід застосовувати Зафірон сумісно з бета-адреноблокаторами (включаючи очні краплі), якщо немає іншої альтернативи.

Особливості застосування.

Слід підбирати відповідно до індивідуальних потреб хворого найменшу можливу дозу Зафірону, яка забезпечує терапевтичну дію. Не слід перевищувати максимальну рекомендовану дозу (див. «Спосіб застосування та дози»).

Протизапальне лікування.

Під час лікування хворих з астмою слід використовувати препарат Зафірон, бета₂-адреностимулятор пролонгованої дії (англ. LABA), лише як допоміжний препарат, що застосовується разом з кортикостероїдами інгаляційного використання, у хворих, в яких астма не контролюється відповідним чином за допомогою інгаляційних кортикостероїдів або у хворих, у яких загострення хвороби дає підставу для початку лікування за допомогою кортикостероїдів інгаляційного використання та бета₂-адреностимулятора пролонгованої дії.

У дітей віком від 6 до 12 років рекомендується використання комплексного препарату, що містить кортикостероїди інгаляційного застосування та бета₂-адреностимулятор пролонгованої дії, за винятком випадків, коли вимагається застосування окремих інгаляційних кортикостероїдів та бета₂-адреностимулятора пролонгованої дії.

Не слід застосовувати Зафірон водночас з іншими бета₂-адреностимуляторами пролонгованої дії. Під час лікування хворих на астму Зафірон слід використовувати як допоміжний препарат хворим, у яких астма не контролюється відповідним чином за допомогою інших засобів (наприклад інгаляційних кортикостероїдів у малих та середніх дозах) або у хворих, у яких загострення хвороби дає підставу для початку лікування за допомогою двох препаратів, що використовуються у підтримуючій терапії, у тому числі за допомогою препарату Зафірон.

Для пацієнтів, які не одержують протизапального лікування, його слід розпочати одночасно з початком застосування препарату Зафірон. Пацієнтам слід рекомендувати продовження протизапальної терапії після початку застосування препарату Зафірон, навіть

якщо відзначено поліпшення стану.

Якщо симптоми астми зменшаться, можна розглянути поступове зменшення дози препарату Зафірон. Важливо регулярно контролювати стан пацієнтів у період зменшення дози. Слід застосувати найменшу ефективну дозу препарату Зафірон.

Загострення астми.

Клінічні дослідження із застосуванням препарату Зафірон вказують на частішу появу тяжких загострень астми у пацієнтів, які приймали Зафірон, ніж у пацієнтів, які одержували плацебо, зокрема у дітей віком від 5 до 12 років. Ці дослідження не дають можливості точного визначення різниці у кількості випадків загострення астми поміж досліджуваними групами.

Якщо симптоми залишаються або кількість доз Зафірону, потрібна для контролю симптомів захворювання, збільшується, це зазвичай вказує на погіршення перебігу основного захворювання і необхідність перегляду лікарем базової терапії астми.

Не слід розпочинати лікування препаратом Зафірон, а також збільшувати дозування у період загострення астми.

Не слід застосовувати препарат Зафірон з метою послаблення гострих симптомів астми.

У випадку нападу астми слід застосувати бета₂-адреностимулятор швидкої дії. Слід поінформувати пацієнта про необхідність невідкладної потреби у медичній допомозі у випадку раптового загострення астми.

Необхідність частого прийому препарату (тобто профілактичне лікування), наприклад за допомогою кортикостероїдів та бета₂-адреностимуляторів пролонгованої дії) з метою профілактики бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, декілька разів на тиждень, незважаючи на підтримуючу терапію, може бути симптомом недостатнього контролю астми та може бути підставою перегляду лікування астми та оцінки виконання пацієнтом рекомендацій лікаря.

Супутні захворювання.

Зафірон необхідно застосовувати з особливою обережністю та під наглядом лікаря, особливо з точки зору дотримання рекомендованої дози: ішемічна хвороба серця; порушення серцевого ритму і провідності, особливо при AV-блокаді III ступеня; тяжка серцева недостатність або тяжка некомпенсована серцева недостатність, ідіопатичний підклапанний аортальний стеноз, тяжка гіпертензія, аневризма, феохромоцитома, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія; тиреотоксикоз; відоме або підозрюване подовження інтервалу QT (QT скоригований > 0,44 сек).

Через гіперглікемічний ефект, властивий β₂-адреностимуляторам, пацієнтам, хворим на цукровий діабет, рекомендується додатковий контроль рівня глюкози в крові.

Гіпокаліємія.

Наслідком терапії β_2 -адреностимуляторами може бути розвиток потенційно серйозної гіпокаліємії. Оскільки ця дія препарату може бути посилена гіпоксією і супутнім лікуванням, особливої обережності слід дотримуватися хворим на бронхіальну астму тяжкого перебігу. У цих випадках рекомендується регулярний контроль рівня калію у сироватці крові.

Парадоксальний бронхоспазм.

Як і при проведенні іншої інгаляційної терапії, при застосуванні препарату Зафірон слід враховувати можливість розвитку парадоксального бронхоспазму. У цьому випадку слід негайно відмінити препарат і призначити альтернативне лікування.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування Зафірону в періоди вагітності та годування груддю досі не встановлена.

У дослідженнях на тваринах формотерол викликав викидні, а також зменшував раннє післяпологове виживання та вагу при народженні.

Слід уникати застосування препарату в період вагітності, хіба що немає більш безпечного альтернативного препарату. Формотерол, як і інші бета₂-адреностимулятори, може уповільнювати процес пологів унаслідок токолітичної дії.

Невідомо, чи проникає формотерол у грудне молоко. Речовину знайдено в молоці самиць щурів в період лактації. Жінкам на період лікування слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У випадку появи запаморочення, тремору, судом під час лікування не слід керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Зафірон призначений для інгаляційного застосування дорослим та дітям віком від 6 років.

Дорослі.

Бронхіальна астма.

1-2 капсули для інгаляції (12-24 мкг) 2 рази на добу. Максимальна рекомендована добова доза для підтримуючої терапії становить 48 мкг на добу. У разі необхідності можна додатково

застосувати 1-2 капсули на добу з метою зменшення прояву симптомів. Якщо потреба у застосуванні додаткових доз препарату виникає частіше, ніж 2 дні на тиждень, слід переглянути лікування, оскільки це може вказувати на погіршення перебігу основного захворювання.

Хронічна обструктивна хвороба легенів.

1-2 капсули для інгаляцій (12-24 мкг) 2 рази на добу.

Максимальна добова доза для підтримуючої терапії становить 48 мкг на добу.

Профілактика бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, алергенами або холодним повітрям.

Інгалювати вміст 1 капсули (12 мкг) за 15 хвилин до фізичного навантаження або передбачуваного контакту з алергеном. Хворим на бронхіальну астму важкого перебігу може знадобитися застосування 2 капсул для інгаляції (24 мкг) на добу.

Діти віком від 6 років.

Бронхіальна астма.

1 капсула для інгаляції (12 мкг) 2 рази на добу.

Максимальна рекомендована добова доза становить 24 мкг на добу.

Профілактика бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням, алергенами або холодним повітрям.

Слід інгалювати вміст 1 капсули (12 мкг) за 15 хвилин до навантаження або до передбачуваного контакту з алергеном.

Спосіб використання інгалятора

1. Зняти кришечку-насадку з інгалятора.
2. Притримуючи інгалятор за нижню частину, відкрити його, повертаючи наконечник (верхню частину) за стрілкою.
3. Помістити капсулу в камеру, що має форму капсули та знаходиться у нижній частині інгалятора. Капсулу треба виймати з упаковки безпосередньо перед застосуванням.
4. Повернути наконечник у закрите положення.
5. Натиснути до кінця кнопки у нижній частині інгалятора одночасно (тільки один раз!), притримуючи інгалятор у вертикальному положенні.

УВАГА! В цей момент капсула може розпастися і маленькі шматочки желатину можуть потрапити в рот або горло. Капсула складається з харчового желатину. Імовірність розпаду капсули буде мінімальною, якщо її пробити не більше одного разу, будуть дотримані умови зберігання, та якщо розпакувати капсулу безпосередньо перед застосуванням.

6. Зробити глибокий видих.

7. Взяти наконечник у рот і трохи закинути голову назад, вустами затиснути наконечник і зробити кілька швидких рівномірних і глибоких вдихів. У цей момент капсула розпочинає обертатись у камері інгалятора, а порошок – розсіюватися, що супроводжується характерним звуком. Якщо такий звук не з'явиться, то капсула застрягла у камері. У цьому випадку треба відкрити інгалятор і звільнити капсулу. Забороняється намагатися звільнити капсулу шляхом багаторазового натиснення на кнопки.

8. Почувши характерний звук (дзижчання), необхідно затримати дихання, наскільки це можливо без відчуття дискомфорту, і витягнути інгалятор з рота. Зробити видих. Потім відкрити інгалятор і перевірити, чи не залишився в капсулі порошок. Якщо порошок залишився, необхідно повторити дії, вказані у п. 6–8.

9. Відкрити інгалятор, витягнути порожню використану капсулу, повернути у закриті положення наконечник і надіти кришечку-насадку.

Очищення інгалятора: для усунення залишків порошку необхідно протерти наконечник і камеру для капсули сухою серветкою або чистою м'якою щіточкою.

Діти.

Не слід застосовувати формотерол дітям віком до 6 років у зв'язку з відсутністю достатнього клінічного досвіду у цій групі пацієнтів.

Передозування.

Симптоми: передозування Зафірону може призвести до явищ, характерних для надмірної дії інших β_2 -адреностимуляторів, таких як нудота, блювання, головний біль, тремор, сонливість, відчуття серцебиття, тахікардія, шлуночкові аритмії, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіперглікемія, подовження інтервалу QT на кардіограмі, артеріальна гіпертензія.

Лікування: показане проведення підтримуючої і симптоматичної терапії. У серйозних випадках необхідна госпіталізація.

Може розглядатися застосування бета-адреноблокаторів, але тільки за умови дотримання надзвичайної обережності, оскільки застосування цих засобів може спричинити бронхоспазм.

У випадку сильної інтоксикації потрібно слідкувати за концентрацією електролітів (наприклад, калію) у сироватці крові та кислотно-лужним балансом.

Побічні реакції.

Тяжке загострення астми.

Плацебо контрольовані клінічні дослідження, в яких формотерол застосовували протягом принаймні 4 тижнів, вказують на більш часту появу тяжких загострень астми у пацієнтів, які приймали формотерол (0,9 % у випадку дози 10–12 мкг двічі на добу, 1,9 % у випадку дози

24 мкг 2 рази на добу), ніж у пацієнтів, які одержували плацебо (0,3 %), зокрема у дітей віком від 6 до 12 років.

Досвід застосування у молоді та дорослих пацієнтів з астмою

У двох широкомасштабних контрольованих дослідженнях, що проводилися протягом

12 тижнів з метою реєстрації препарату із вмістом формотеролу на американському ринку, до яких включено 1095 пацієнтів віком від 12 років, тяжкі загострення астми (загострення астми, при яких необхідна була госпіталізація) мали місце частіше у випадку прийому формотеролу в дозі 24 мкг двічі на добу (9/271, 3,3 %), ніж у випадку прийому формотеролу в дозі 12 мкг двічі на добу (1/275, 0,4 %), прийому плацебо (2/277, 0,7 %) або албутеролу (2/277, 0,7 %).

У наступному клінічному дослідженні, яке стосувалося вище згаданих спостережень, включили 2085 пацієнтів. Порівнювали тяжку побічну дію, пов'язану з астмою, у групах, які приймали більші та менші дози препарату. Результати одержані у цьому 16-тижневому дослідженні не виявили існування чіткого зв'язку поміж появою цієї дії та дозою формотеролу. Відсоток пацієнтів з тяжкими загостреннями астми у цьому дослідженні був дещо вищим у випадку прийому формотеролу, ніж у випадку вживання плацебо (у трьох групах з подвійним сліпим методом: формотерол у дозі 24 мкг двічі на добу (2/527, 0,4 %), формотерол у дозі 12 мкг двічі на добу (3/527, 0,6 %) та плацебо (1/514, 0,2 %) та у групі з відомим препаратом: формотерол у дозі 12 мкг двічі на добу та до двох додаткових доз на добу (1/517, 0,2 %).

Досвід застосування дітям віком від 6 до 12 років з астмою

Безпека застосування препарату із вмістом формотеролу в дозі 12 мкг двічі на добу, препарату дозою 24 мкг двічі на добу та плацебо порівнювалась в одному великому

багато центровому рандомізованому клінічному дослідженні з подвійним сліпим методом, яке проводили протягом 52 тижнів у групі з участю 518 дітей (віком від 6 до 12 років) з астмою, яким був необхідний щоденний прийом бронхорозширювальних та протизапальних препаратів. Тяжкі загострення астми з'являлися частіше у дітей, які одержували формотерол у дозі 24 мкг двічі на добу (11/171, 6,4%) або формотерол у дозі 12 мкг двічі на добу (8/171, 4,7 %), ніж у дітей, які одержували плацебо, (0/176, 0,0 %).

Частоту появи визначено наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), іноді ($\geq 1/1000$, $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) та дуже рідко ($<1/10000$).

З боку імунної системи	Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи артеріальну гіпотензію, бронхоспазм, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, свербіж, екзантему)
Порушення метаболізму та харчування	Рідко: гіпокаліємія Дуже рідко: гіперкаліємія
З боку ЦНС	Часто: головний біль, тремор Іноді: збудження, відчуття тривожності, нервозність, безсоння, запаморочення Дуже рідко: зміна смакових відчуттів

З боку серцево-судинної системи	Часто: відчуття серцебиття Іноді: тахікардія Рідко: аритмія, наприклад, фібриляція передсердь, надшлуночкова тахікардія, екстрасистола Дуже рідко: стенокардія, подовжений інтервал QT на кардіограмі, периферичні набряки
З боку дихальної системи та грудної клітки	Іноді: парадоксальний бронхоспазм, кашель, висипання, підвищення артеріального тиску (включаючи гіпертензію), алергічні реакції, подразнення глотки
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже рідко: нудота
З боку кістково-м'язової системи	Іноді: судоми, міалгії

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 капсул у Pa-Al-PVC блістері; по 6 або по 12 блістерів разом з інгалятором та інструкцією для медичного застосування у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник (відповідальний за випуск серії).

АТ «Адамед Фарма», Польща.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща.