

FORADIL®/ФОРАДИЛ

(INN: Formoterol)

12mcg; твърди капсули

Кратка характеристика на продукта

Автор(и)	Elise Winter
Версия на документа:	Окончателна
Дата на издаване и последна редакция:	24.05.2005 г.
Брой страници:	10



1. Търговско име на лекарствения продукт

Foradil®/Форадил® 12 микрограма прах за инхалации, твърди капсули

2. Количествен и качествен състав

Всяка капсула съдържа 12 микрограма formoterol fumarate dihydrate (INN: formoterol)

За помощни вещества вж. раздел 6.1 Списък на помощните вещества.

3. Фармацевтична форма

Прах за инхалация, твърди капсули.

4. Клинични данни

4.1. Показания

- Лечение на обратима бронхиална обструкция при пациенти с астма. Поддържащо лечение при пациенти с астма, когато адекватното лечение с кортикостероиди е недостатъчно.
- Профилактика на бронхоспазъм, предизвикан от инхалирани алергени, студен въздух или физическо усилие.
- За облекчаване на обратимите бронхообструктивни симптоми при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), включително хроничен бронхит и емфизем.

4.2. Дозировка и начин на прилагане

Използва се за инхалации при възрастни и деца над 5 - годишна възраст.

Foradil® капсули инхалационен прах трябва да се използват само с устройството Aerolizer®, което с намира в опаковката на Foradil®.

На пациентите трябва да бъдат дадени указания да не спират и да не променят стероидната си терапия, когато започна да приемат Foradil®.

Възрастни

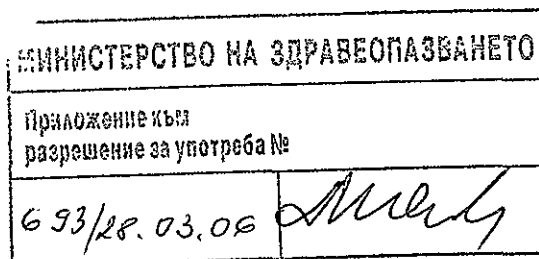
Астма

За редовна поддържаща терапия 1 до 2 капсули за инхалация (еквивалентни на 12-24 микрограма formoterol) два пъти дневно.

При необходимост, може да се използват допълнително 1 до 2 капсули на ден с цел облекчаване на симптомите. Ако необходимостта от допълнителна доза, обаче, е по-голяма от обичайната (т. е., по-често от два дни седмично), то тогава се налага търсене на лекарска помощ и преоценка на лечението, тъй като това е признак за влошаване на подлежащото състояние.

Профилактика на индуцирания от физически усилия бронхоспазъм или преди излагане на действието на познат, неизбежен алерген

Съдържанието на 1 капсула за инхалиране (12 микрограма) би трябвало да се инхалира най-малко 15 минути преди физическото усилие или излагането на действието на



алергена. При болни с тежко протичаща астма могат да бъдат необходими 2 капсули за инхалиране (24 микрограма).

Хронична обструктивна белодробна болест

За редовна поддържаща терапия, 1 до 2 капсули за инхалация (12 до 24 микрограма) два пъти дневно.

Деца над 5-годишна възраст

Астма

За редовна поддържаща терапия 1 капсула за инхалиране (12 микрограма) два пъти дневно.

При необходимост, може да се използват допълнително 1 до 2 капсули на ден с цел облекчаване на симптомите. Ако необходимостта от допълнителна доза, обаче, е по-голяма от обичайната (т. е., по-често от два дни седмично), то тогава се налага търсене на лекарска помощ и преоценка на лечението, тъй като това е признак за влошаване на подлежащото състояние.

Профилактика на индуцирания от физически усилия бронхоспазъм или преди излагане на действието на познат, неизбежен алерген

Съдържанието на 1 капсула за инхалиране (12 микрограма) би трябвало да се инхалира най-малко 15 минути преди физическото усилие или излагането на действието на алергена.

Foradil не се препоръчва за деца под 5 - годишна възраст.

Възрастни и деца над 5-годишна възраст

Бронходилатиращият ефект на Foradil е все още значителен 12 часа след инхалирането. Ето защо, двукратната дневна поддържаща терапия в повечето случаи контролира бронхиалната констрикция, свързана с хронични състояния, както през деня, така и през нощта.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото или някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Противовъзпалително лечение

По принцип, болните с астма, нуждаещи се от редовно лечение с бета₂-агонист, би трябвало да получават и съответни дози противовъзпалителни медикаменти (например инхалационни или перорални кортикостероиди, и/или при децата - натриев хромогликат). Винаги, когато се изписва Foradil, при пациентите трябва да бъде добре огледано лечението с противовъзпалителни медикаменти, което получават. На болните трябва да се препоръча, след включване на Foradil, да продължат без промяна на противовъзпалителната терапия, дори при подобряване на оплакванията.

Лекарят трябва да направи преоценка на терапията, ако симптомите остават непроменени или се увеличи броят на дозите Foradil, необходими за контрол на симптоматиката, защото това показва влошаване на подлежащото състояние.

Придружаващи заболявания



При пациенти, получаващи Foradil, се налагат специални грижи и наблюдения, като особено значение се отдава на дозовия режим, при следните състояния:

Ишемична сърдечно-съдова болест, сърдечна аритмия (особено трета степен атрио-вентрикуларен блок), тежка сърдечна недостатъчност, идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тиреотоксикоза, известен или подозиран удължен QT - интервал (QTc > 0,44 сек.; вж. раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Поради хипергликемичния ефект на бета₂-агонисти, при пациенти с диабет се препоръчва допълнителен мониторинг на кръвната захар.

Хипокалиемия

В резултат на лечението с бета₂-агонисти може да настъпи потенциално опасна хипокалиемия. Особено внимание се налага при пациенти с тежката астма, тъй като хипокалиемията може да се засили от хипоксията и едновременното лечение (вж. раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). В такива случаи се препоръчва мониториране на серумното ниво на калия.

Парадоксален бронхоспазъм

Както и при другите инхалаторни лекарства, и тук трябва да се има предвид възможността за парадоксален бронхоспазъм. Ако това се случи, употребата на продукта трябва незабавно да се прекрати, и да се замени с алтернативно лечение.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Foradil, както и други бета₂-агонисти трябва да бъдат прилагани внимателно при пациенти лекувани с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазини, антихистамини, моноаминооксидазни инхибитори, трициклични антидепресанти, както и всички лекарства, които удължават QTc интервала, защото е възможно тези лекарства да усилят действието на адренергичните агонисти върху сърдечно-съдовата система. Лекарства, удължаващи QT – интервала, увеличават риска от вентрикуларна аритмия (вж. раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Едновременното прилагане на други симпатикомиметици може да усили нежеланите реакции на Foradil.

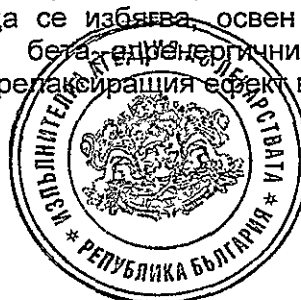
Едновременното лечение с ксантинови производни, стероиди и диуретици може да усили възможния хипокалиемичен ефект на бета₂-агонистите. Хипокалиемията може да засили предиспозицията към сърдечни аритмии у болни, лекувани с дигиталисови алкалоиди (вж. раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Бета-адренергичните блокери може да отслабят или антагонизират ефекта на Foradil. Ето защо, Foradil не трябва да се прилага едновременно с бета-адренергичните блокери (включително и очни капки), освен ако при абсолютна необходимост от тяхното прилагане.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Все още не е установена безопасността на Foradil по време на бременност и кърмене. Употребата му по време на бременност трябва да се избягва, освен ако няма по-безопасна алтернатива. Подобно на другите бета₂-адренергични стимуланти, формотеролът може да затрудни раждането поради релаксиращия ефект върху гладката мускулатура на матката.



Кърмене

Не се знае дали формотерол преминава в майчиното мляко. Лекарственото вещество се открива в млякото при кърмещи плъхове. Майките, приемачи Foradil не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, чувстващи замаяност или друга подобна нежелана реакция, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са групирани в намаляваща последователност според честотата, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); включително изолираните доклади.

Нарушения на имунната система

Много редки: свръхчувствителност (включваща хипотония, уртикария, ангиневротичен едем, сърбеж, екзантем.

Психиатрични нарушения

Нечести: възбуда, тревожност, раздразнителност, безсъние

Нарушения в нервната система

Чести: главоболие, тремор

Нечести: замаяност, дисгезия

Сърдечни нарушения

Чести: палпитации

Нечести: тахикардия, периферен оток

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения

Нечести: бронхоспазъм, дразнене на гърлото

Стомашно-чревни нарушения

Много редки: гадене

Скелетно-мускулни нарушения и нарушения в съединителната тъкан

Нечести: мускулни крампи, миалгия

Следните нежелани реакции са наблюдавани при други форми на Foradil: кашлица и обрив.

4.8. Предозиране

Симптоми

Предозирането на Foradil предизвиква ефекти, типични за бета-адренергичните стимуланти: гадене, повръщане, главоболие, тремор, палпитации, тахикардия, вентрикуларни аритмии, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипергликемия.



Лечение

Показано е поддържащо и симптоматично лечение. При тежки случаи пациентите се хоспитализират.

Може да се обсъди употребата на кардиоселективни бета-блокери, но само под лекарско наблюдение и при изключително внимание, тъй като прилагането на бета-адренергични блокери може да провокира бронхоспазъм.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Formoterol, АТС код: R03AC13

Формотеролът е мощен селективен бета₂-адренергичен стимулант. Упражнява бронходилататорен ефект при пациенти с обратима бронхиална обструкция. Началото на ефекта е бързо (в рамките на 1-3 минути), като 12 часа по-късно е все още значителен. При терапевтични дози ефектите върху сърдечносъдовата система са слаби и възникват рядко.

Формотерол инхибира освобождаването на хистамин и левкотриени от пасивно сенсibiliзирания човешки бял дроб. При опити с животни са наблюдавани някои противовъзпалителни свойства, като например инхибиране на отока и натрупването на клетки на възпалението.

In vitro проучвания върху трахея на морски свинчета показват, че рацемичната смес на formoterol и неговите (R,R)- и (S,S)- енантиомери са високо селективни бета₂-адренорецепторни агонисти. (S,S)- енантиомерът е 800 до 1000 пъти по-слаб от (R,R)- енантиомера и не повлиява активността на (R,R)- енантиомера върху гладката мускулатура на трахеята. Няма данни за фармакологично преимущество при употребата на един от двата енантиомера вместо рацемична смес.

Установено е, че при хората Foradil ефективно предотвратява бронхоспазъм, индуциран от инхалаторни алергени, физически усилия, студен въздух, хистамин или метахолин.

Установено е, че формотерол, приложен чрез инхалатор Aerolizer в дози от 12 микрограма два пъти дневно и 24 микрограма два пъти дневно, води бързо до бронходилатация при болни със стабилна ХОББ, бронходилатацията се поддържа в продължение на поне 12 часа. Придружава се от субективно подобрение в качеството на живот според Saint George's Respiratory Questionnaire.

5.2. Фармакокинетични свойства

Foradil има терапевтичен дозов интервал от 12 до 24 микрограма два пъти дневно. Данните за плазмената фармакокинетика на formoterol са събрани от здрави доброволци, след инхалиране на по-високи от препоръчителните дози и от пациенти с ХОББ, след инхалиране на терапевтични дози. Като индиректна мярка за системната експозиция се използва екскрецията на непроменен formoterol с урината, което корелира с данните за наличност на лекарството в плазмата. Крайният полуживот, изчислен за урина и плазма, са подобни.

Абсорбция

След инхалиране от здрави доброволци на единична доза от 120 микрограма формотерол фумарат, той се абсорбира бързо в плазмата, достигайки за 5 min след инхалирането концентрация 266 pmol/L. При пациенти с ХОББ, лекувани 12 седмици с 12



до 24 микрограма формотерол фумарат два пъти дневно, средната плазмена концентрация на формотерол варира между 11,5 и 25,7 pmol/L и между 23,3 и 50,3 pmol/L съответно на 10-та минута, на 2-ия час и на 6-ия час след инхалирането на препаратата.

Изследвания, проучващи кумулативната уринарна екскреция на формотерол и/или неговите (R,R)- и (S,S)-енантиомери показва, че с увеличаване на инхалираната доза (12 до 96 микрограма) се увеличава пропорционално и количеството вещество формотерол в кръвообращението.

След инхалиране на 12 микрограма или 24 микрограма формотерол фумарат два пъти дневно за 12 седмици, уринарната екскреция на непроменен формотерол се увеличава с 63 до 73% (последното спрямо първата доза) при пациенти с астма и между 19 и 38% при пациенти с ХОББ. Това предполага ограничение в акумулацията на формотерол в плазмата при многократен прием. Няма разлика в степента на кумулиране на единия енантиомер спрямо другия.

Както и при други лекарства за инхалиране, така и при формотерол, е възможно част от него да бъде погълнат и след това абсорбиран от стомашно-чревния тракт. При пероралното приложение на двама здрави доброволци на 80 микрограма ³H-маркиран формотерол фумарат, се абсорбират най-малко 65% от лекарството.

Разпределение

Свързването на формотерол с плазмените белтъци е 61-64%, а с човешкия серумен албумин 34%.

Не се наблюдава насищане на свързващите места при концентрациите, достигнати с терапевтични дози.

Биотрансформация

Формотерол се елиминира основно чрез метаболизма, като главният път на биотрансформация е директно глюкурониране. Друг метаболитен път е O-деметилирането, последвано от глюкурониране. По-маловажните пътища включват сулфатно конюгиране на формотерол и деформиране, последвано от сулфатно конюгиране. Множество изоензими катализират глюкуронирането (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и O-деметилирането (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) на формотерол. Това предполага нисък потенциал за лекарство-лекарствени взаимодействия, чрез инхибиране на специфични изоензими включени в метаболизма на формотерол. Формотерол в терапевтични концентрации не инхибира цитохром P450 изоензимите.

Елиминиране

Количеството на непроменения формотерол в урината е приблизително 10% и 7% при пациенти с астма и ХОББ лекувани 12 седмици, съответно с 12 или 24 микрограма формотерол фумарат два пъти дневно. (R,R)- и (S,S)-енантиомерите съставляват съответно 40% и 60% от открития непроменен формотерол, при здрави доброволци след еднократна доза (12 до 120 микрограма) и след еднократен или многократен прием при пациенти с астма.

Лекарството и неговите метаболити се елиминират изцяло от тялото, като около две трети от оралната доза се екскретирани в урината и една трета - в изпражненията. Бъбречният клирънс на формотерола чрез кръвта е 150 ml/min.

При здрави доброволци, крайният полуживот на формотерол в плазмата след еднократно инхалиране на 120 микрограма формотерол фумарат е 13,9 часа, а крайният полуживот на (R,R)- и (S,S)-енантиомерите, определен от степента на уринарна екскреция, е съответно 13,9 и 12,3 часа.



Специални групи пациенти

Пол: фармакокинетиката на формотерол не се различава значително при мъже и жени, след корекция на телесното тегло.

Пациенти в напреднала възраст: фармакокинетиката на формотерол не е изучена добре при пациенти в напреднала възраст.

Деца: при проучване на деца с астма (5 до 12 годишна възраст), на които са прилагани 12 или 24 микрограма формотерол фумарат два пъти на ден чрез инхалации за 12 седмици, екскрецията чрез урината се увеличава с 18 до 84%, в сравнение с количеството измерено след първата доза. Акумулацията при деца не надвишава тази при възрастни, където увеличението е между 63 и 73% (вж. по-горе). При проучването около 6% от дозата се открива непроменена в урината като непроменен формотерол.

Чернодробна/бъбречна недостатъчност: не е проучена фармакокинетиката на формотерол при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Проведени са тестове за мутагенност, обхващащи широк кръг от експериментални резултати. Във нито един от проведените тестове *in vivo* и *in vitro* не се откриват генотоксични ефекти.

Канцерогенност

Двегодишните проучвания сред плъхове и мишки не показват канцерогенен потенциал.

Мъжките мишки, лекувани с високи дози, показват малко по-висока честота на доброкачествени субкапсулирани тумори на надбъбреците. При второ проучване при мишки, при което лекарството се дава едновременно с храната, това откритие не се наблюдава. В него патологичните промени във високите дози се състоят в повишената честота, както на доброкачествените тумори на гладката мускулатура на половите пътища, така и на чернодробни тумори при двата пола. Туморите на гладката мускулатура са познат ефект на бета-агонистите, прилагани във високи дози при гризачи.

В две проучвания сред плъхове, обхващащи различни дозови интервали, се наблюдава увеличение на мезоовариалните лейомиоми. Тези доброкачествени неоплазми обикновено се наблюдават при дълготрайно лечение на плъхове с високи дози бета2-адренергични лекарства. Наблюдавана е и висока честота на овариални кисти и доброкачествени гранулозно/тека туморни клетки; знае се, че бета-агонистите упражняват ефект върху плъховете, и той е твърде специфичен за гризачите. В първото изследване с високи дози се отбелязват още няколко вида тумори, които имат по-скоро историческо значение и не се наблюдават при опита с по-ниски дози.

Нито една от туморните честоти не показва статистически значимо увеличение при използване на най-ниската доза във второто проучване с плъхове; доза, която води до системно излагане, което е 10 пъти по-високо от максимално препоръчаната доза формотерол при хора.

Въз основа на тези данни, както и на липсата на мутагенен потенциал, се прави извод, че употребата на формотерол в терапевтична доза не представлява канцерогенен риск.

Репродуктивна токсичност

Опитите с животни не показват тератогенен ефект. След приложение формотерол се екскретира в кърмата на кърмещи плъхове.



6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Lactrose monohydrate (която съдържа млечни протеини).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са познати.

6.3. Срок на годност

- 3 години в блистери от PVC/PE/PVDC.
- 2 години в блистери от Alu/Alu.

6.4. Специални условия на съхранение

- не съхранявайте при температура над 25°C.
- Съхранявайте в оригиналната опаковка, заедно с инхалатора. Пазете от влага. Форадил трябва да се пази от деца.

6.5. Данни за опаковката

Картонена кутия, съдържаща 3 или 6 блистера по 10 капсули.

6.6. Препоръки за употреба

За да се осигури правилното прилагане на лекарството, лекар или друг медицински персонал трябва:

- Да обясни на пациента как да използва инхалатора.
- Освобождаване на капсулата само при употреба с инхалатора
- Предупредете пациента че капсулите са само за инхалация и не трябва да се поглъщат

За пациента е важно да разбере, че желатиновата капсула може да се разтроши и малки парченца желатин да попаднат в устата или гърлото му по време на инхалиране. За да се случва това по-рядко, е необходимо капсулата да не се пробива повече от един път. Независимо че капсулата е направена от желатина, която може да се изяде.

Капсулите се изваждат от блистера непосредствено преди употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.,
Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба:

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11



Младост 4, София 1715

Тел: 02/ 976 98 28

Факс: 02/ 976 98 29

8. Регистрационен номер по чл. 28 ЗЛАХМ : 9700050

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт: 05.02.1997г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста: 24.05.2005 г.

