

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

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.

Лікарська форма. Капсули, що містять порошок для інгаляцій.

Фармакотерапевтична група. Адренергічні препарати для інгаляційного застосування. Селективні агоністи бета₂-адренорецепторів. Код АТС R03 A C13.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування та профілактика 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 (ХОХЛ), у т.ч. хронічний бронхіт та емфізему.

Протипоказання. Підвищена чутливість до формотеролу або інших компонентів препарату. Дитячий вік до 5 років.

Спосіб застосування та дози. Зафірон призначений для інгаляційного застосування дорослим та дітям віком від 5 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 настає 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 хв 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 старше 5 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 хв 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 Ви розпакуєте капсулу безпосередньо перед застосуванням.

6. Зробити глибокий видих.
7. Взяти наконечник у рот і трохи закинути голову назад, губами 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 закрите 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.

Побічні реакції.

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 ($< 1/10000$).

<i>З боку імунної системи</i>	Дуже рідко: реакції гіперчутливості (артеріальна гіпотензія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, свербіж, екзантема)
<i>З боку ЦНС</i>	Часто: головний біль, тремор Іноді: збудження, відчуття тривоги, нервозність, безсоння, запаморочення Дуже рідко: зміна смакових відчуттів
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	Часто: відчуття серцебиття Іноді: тахікардія Дуже рідко: периферичні набряки
<i>З боку дихальної системи та грудної клітки</i>	Іноді: бронхоспазм, подразнення глотки
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Дуже рідко: нудота
<i>Порушення кістково-м'язової системи</i>	Іноді: судоми, міалгії

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.

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

Може розглядатися застосування β -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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування Зафірону у період вагітності або годування груддю не встановлена. Не рекомендують застосування препарату у період вагітності. Препарат слід застосовувати в цей період тільки за життєвими показаннями, якщо не існує іншої безпечної альтернативи.

Формотерол, як і інші β_2 -адреностимулятори, може уповільнювати процес пологів внаслідок токолітичної дії.

Невідомо, чи проникає формотерол у грудне молоко. Жінкам на період лікування слід припинити годування груддю.

Діти.

Не рекомендується застосування препарату Зафірон дітям молодше 5 років.

Особливості застосування.

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

Протизапальне лікування

Не слід застосовувати Зафірон водночас з іншими β_2 -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 (напр., 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.

У хворих, які не одержують протизапального лікування, його слід розпочати одночасно з початком застосування препарату Зафірон. Хворим слід рекомендувати продовження протизапальної терапії після початку застосування препарату Зафірон, навіть якщо відзначено поліпшення стану.

Загострення астми

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.

У випадку нападу астми слід застосувати β_2 -адреностимулятор швидкої дії. Слід поінформувати пацієнта про необхідність невідкладної потреби у медичній допомозі у випадку раптового загострення астми.

Супутні захворювання

Дотримання особливої обережності при застосуванні Зафірону (особливо з точки зору зниження дози) і ретельний нагляд за пацієнтами необхідно при наявності таких супутніх захворювань: ішемічна хвороба серця; порушення серцевого ритму і провідності, особливо AV-блокада III ступеня; тяжка серцева недостатність, ідіопатичний підклапанний аортальний стеноз; гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія; тиреотоксикоз; відоме або підозрюване подовження інтервалу QT (QT скоригований > 0,44 сек).

Через гіперглікемічний ефект, властивий β_2 -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 дотримуватись 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.

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

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

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 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 β_2 -адреностимуляторів.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Формотеролу фумарат — селективний агоніст β_2 -адренорецепторів. Чинить бронхорозширюючу дію у пацієнтів з оборотною обструкцією дихальних шляхів. Препарат діє швидко (початок дії в межах 1-3 хв), 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 сенсibilізованих легенів людини. Формотерол ефективно попереджає бронхоспазм, спричинений алергенами, фізичним навантаженням, холодним повітрям, гістаміном чи 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 складає від 12 до 24 мкг 2 рази на добу. Дані, що стосуються фармакокінетичних властивостей формотеролу, отримані з досліджень за участю здорових волонтерів після інгаляції доз більших за терапевтичні та у хворих на ХОХЛ 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. 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 (266 пмоль/л) спостерігалася через 5 хв після інгаляції. У хворих на ХОХЛ, які отримували формотерол у дозах 12 або 24 мкг 2 рази на добу протягом 12 тижнів, концентрації формотеролу у плазмі, що вимірювалися через 10 хв, 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 об'єму застосованої дози (12-96 мкг).

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

Як і у випадку з іншими препаратами, які застосовуються за допомогою інгалятора, слід очікувати, що більша частина дози формотеролу з інгалятора проковтнеться та буде потім адсорбуватися зі шлунково-кишкового тракту. Після внутрішнього прийому 80 мікрограмів формотеролу фумарату, з позначкою 3H двом здоровим волонтерам, всмоктувалось 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 ймовірність

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 ХОХЛ, 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) склали 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 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, складають 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.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, темному, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «АДАМЕД».

Місцезнаходження. Пеньков 149, 05-152 Чоснов, Польща.