МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-N008952- 021117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФОРАДИЛ

Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария
Новартис Фармасьютика С.А., Испания

Изменение № 1

Дата внесения изменения с «_____»_____021117_____20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***Фармакодинамика*** Формотерол является мощным селективным агонистом бета$_2$-адренорецепторов. 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 применении терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях. Формотерол тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток пассивно сенсибилизированных легких человека. В доклинических исследованиях были показаны некоторые	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Фармакодинамика*** Формотерол является мощным селективным агонистом бета$_2$-адренорецепторов. 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 применении терапевтических доз влияние на сердечно-сосудистую систему минимально и отмечается только в редких случаях. Формотерол тормозит высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток пассивно сенсибилизированных легких человека. В доклинических исследованиях были показаны некоторые

Старая редакция	Новая редакция
противовоспалительные свойства формотерола, например способность препятствовать развитию отека и накоплению воспалительных клеток. В доклинических исследованиях *in vitro* было показано, что рацемический формотерол и его (R,R) и (S,S) энантиомеры являются высокоселективными агонистами бета$_2$-адренорецепторов. (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 применения одного из этих двух энантиомеров по сравнению с рацемической смесью. В клинических исследованиях показано, что формотерол эффективно предотвращает бронхоспазм, вызываемый вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином. Поскольку бронхорасширяющий эффект формотерола остается выраженным в течение 12 часов после ингаляции, применение препарата 2 раза в сутки для длительной поддерживающей терапии позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких, как в дневное, так и	противовоспалительные свойства формотерола, например способность препятствовать развитию отека и накоплению воспалительных клеток. В доклинических исследованиях *in vitro* было показано, что рацемический формотерол и его (R,R) и (S,S) энантиомеры являются высокоселективными агонистами бета$_2$-адренорецепторов. (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 применения одного из этих двух энантиомеров по сравнению с рацемической смесью. В клинических исследованиях показано, что формотерол эффективно предотвращает бронхоспазм, вызываемый вдыхаемыми аллергенами, физической нагрузкой, холодным воздухом, гистамином или метахолином. Поскольку бронхорасширяющий эффект формотерола остается выраженным в течение 12 часов после ингаляции, применение препарата 2 раза в сутки для длительной поддерживающей терапии позволяет в большинстве случаев обеспечить необходимый контроль бронхоспазма при хронических заболеваниях легких, как в дневное, так и

Старая редакция	Новая редакция
в ночное время. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения формотерол, применяемый в виде ингаляций с помощью Аэролайзера в дозах по 12 мкг 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	в ночное время. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения формотерол, применяемый в виде ингаляций с помощью Аэролайзера в дозах по 12 мкг 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 в плазме крови получены у здоровых добровольцев после ингаляции формотерола в дозах, превышающих рекомендуемые, и у пациентов с ХОБЛ после ингаляции формотерола в терапевтических дозах. Системную экспозицию оценивали косвенно по выведению неизмененного формотерола почками, которое коррелирует с плазменным распределением препарата. Период полувыведения рассчитанный по моче и плазме крови были сходными.** ***Всасывание*** **После однократной ингаляции формотерола фумарата в дозе 120 мкг здоровыми добровольцами формотерол**

Старая редакция	Новая редакция
	быстро всасывался в плазму крови, максимальная концентрация формотерола в плазме крови (C_{max}) составляла 266 пмоль/л и достигалась в течение 5 минут после ингаляции. **У пациентов с ХОБЛ, получавших формотерол в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, средняя концентрация формотерола в плазме крови, измеренная через 10 минут, 2 часа и 6 часов после ингаляции, находилась в диапазоне 11,5-25,7 пмоль/л и 23,3-50,3 пмоль/л соответственно.** **В исследованиях, в которых изучали суммарное выведение формотерола и его (R,R) и (S,S) энантиомеров почками, было показано, что количество формотерола в системном кровотоке повышается пропорционально дозе (12-96 мкг).** **После ингаляции формотерола фумарата в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель выведение неизмененного** формотерола почками у пациентов с бронхиальной астмой увеличивалось на 63-73%, а у пациентов с ХОБЛ – на 19-38%. Это указывает на его **ограниченную** кумуляцию в плазме крови после многократных ингаляций. При этом большей кумуляции одного из энантиомеров формотерола, по сравнению с другим, после повторных ингаляций не отмечалось.
формотерола почками у пациентов с бронхиальной астмой увеличивалось на 63-73%, а у пациентов с ХОБЛ – на 19-38%. Это указывает на некоторую его кумуляцию в плазме крови после многократных ингаляций. При этом большей кумуляции одного из энантиомеров формотерола, по сравнению с другим, после повторных ингаляций не отмечалось.	

Старая редакция	Новая редакция
Так же, как это сообщалось и для других лекарственных средств, применяемых в виде ингаляций, большая часть формотерола, применяемого с помощью ингалятора, будет проглатываться и затем всасываться из желудочно-кишечного тракта. При применении 80 мкг ^{3}H-меченого формотерола фумарата внутрь у двух здоровых добровольцев всасывалось по меньшей мере 65% формотерола.	Так же, как это сообщалось и для других лекарственных средств, применяемых **ингаляционно**, большая часть формотерола, применяемого с помощью ингалятора, будет проглатываться и затем всасываться из желудочно-кишечного тракта. При применении 80 мкг ^{3}H-меченого формотерола фумарата внутрь у двух здоровых добровольцев всасывалось по меньшей мере 65% формотерола.
Распределение	*Распределение*
Связывание формотерола с белками плазмы крови составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки крови - 34%.	Связывание формотерола с белками плазмы крови составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки крови – 34%.
В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.	В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.
Метаболизм	*Метаболизм*
Основным путем метаболизма формотерола является прямая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Другой путь метаболизма – О-деметилирование с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой (глюкуронидацией).	Основным путем метаболизма формотерола является прямая конъюгация с глюкуроновой кислотой. Другой путь метаболизма – О-деметилирование с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой (**глюкуронированием**).
Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию формотерола с сульфатом с последующим деформилированием.	Малозначимые пути метаболизма включают **сульфатную** конъюгацию формотерола **и деформилирование с последующей сульфатной конъюгацией**.
Множество изоферментов участвуют в процессах глюкуронидации (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и	Множество изоферментов участвуют в процессах **глюкуронирования** (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и

Старая редакция	Новая редакция
2B15) и О-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 Р450.	2B15) и О-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 Р450.
Выведение	*Выведение*
У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших формотерола фумарат в дозе 12 мкг или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10% и 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 пациентов с бронхиальной астмой.	У пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, получавших формотерола фумарат в дозе 12 мкг или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, приблизительно 10% и 7% дозы соответственно определялось в моче в виде неизмененного формотерола. **Доля** (R,R) и (S,S) энантиомеров неизмененного формотерола в моче составляют 40% и 60% соответственно после **однократных доз** формотерола (12-120 мкг) у здоровых добровольцев и после однократных и повторных доз формотерола у пациентов с бронхиальной астмой.
Действующее вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма: около 2/3 от применяемой внутрь дозы выводится почками, около 1/3 – через кишечник. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл/мин.	Действующее вещество и его метаболиты полностью выводятся из организма: около 2/3 от применяемой внутрь дозы выводится почками, около 1/3 – через кишечник. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл/мин.
У здоровых добровольцев конечный период полувыведения формотерола из	У здоровых добровольцев конечный период полувыведения формотерола из

Старая редакция	Новая редакция
плазмы крови после однократной ингаляции формотерола фумарата в дозе 120 мкг составляет 10 ч; конечные периоды полувыведения (R,R) и (S,S) энантиомеров, рассчитанные по выведению почками, составляли 13,9 и 12,3 часа соответственно.	плазмы крови после однократной ингаляции формотерола фумарата в дозе 120 мкг **составлял** 10 **часов**; конечные периоды полувыведения (R,R) и (S,S) энантиомеров, рассчитанные по выведению почками, составляли 13,9 и 12,3 часа соответственно.
Фармакокинетика у отдельных групп пациентов	***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***
Пол	*Пол*
После коррекции по массе тела фармакокинетические параметры формотерола у мужчин и у женщин не имеют существенных различий.	После коррекции по массе тела фармакокинетические параметры формотерола у мужчин и у женщин не имеют существенных различий.
Пожилые пациенты	*Пожилые пациенты*
Фармакокинетика формотерола у пожилых пациентов не изучалась.	Фармакокинетика формотерола у пожилых пациентов не изучалась.
Дети и подростки	*Дети и подростки*
В клиническом исследовании у детей в возрасте 5-12 лет с бронхиальной астмой, получавших формотерола фумарат в дозе 12 мкг или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, выведение неизмененного формотерола почками увеличивалась на 18-84% по сравнению с соответствующим показателем, измеренным после первой дозы.	В клиническом исследовании у детей в возрасте 5-12 лет с бронхиальной астмой, получавших формотерола фумарат в дозе 12 мкг или 24 мкг 2 раза в сутки в течение 12 недель, выведение неизмененного формотерола почками 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.	В клинических исследованиях у детей **аккумуляция препарата не превышала таковую у взрослых (увеличение выведения неизмененного формотерола почками на 63-73%, см. выше),** в моче определялось около 6% дозы неизмененного формотерола.

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек Фармакокинетика формотерола у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек не изучалась.	*Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек* Фармакокинетика формотерола у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек не изучалась.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ **Производство готовой лекарственной формы** Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland. **Первичная и вторичная упаковка** Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland; Конафарма АГ, Им Ванненбоден 16, 4133 Праттельн, Швейцария / Konapharma AG, Im Wannenboden 16, 4133 Pratteln, Switzerland; Новартис Фармасьютика С.А., Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles (Barcelona), Spain. **Выпускающий контроль качества** Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG,	**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** **Производство готовой лекарственной формы** Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland. **Первичная, вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества** Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland; Новартис Фармасьютика С.А., Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles (Barcelona), Spain.

Старая редакция	Новая редакция
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland; Новартис Фармасьютика С.А., Ронда де Санта Мария, 158, 08210 Барбера Дель Валлес, Барселона, Испания / Novartis Farmaceutica S.A., Ronda de Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles (Barcelona), Spain.	

Стародубова М.В.

Менеджер отдела регулирования обращения лекарственных средств

ООО «Новартис Фарма»