

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фрилонг, 100 мкг/доза + 6 мкг/доза, аэрозоль для ингаляций дозированных

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: беклометазона дипропионат + формотерола фумарата дигидрат.

2.1. Общее описание.

Бесцветный или светло-желтый прозрачный раствор.

2.2. Качественный и количественный состав.

Одна доза препарата содержит:

Беклометазона дипропионат – 100 мкг;

Формотерола фумарата дигидрат – 6 мкг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол безводный.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1 настоящего приложения.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Аэрозоль для ингаляций дозированных.

Бесцветный или светло-желтый прозрачный раствор, помещенный под давлением во флакон из стали с клапаном дозирующим; препарат при выходе из флакона распыляется в виде аэрозольной струи.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Бронхиальная астма

Фрилонг показан для регулярного лечения астмы в случаях, когда необходимо применение комбинированного препарата (ингаляционный глюкокортикостероид и β_2 -адреномиметик пролонгированного действия):

- - пациенты, симптомы заболевания которых недостаточно контролируются ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -адреномиметиками короткого действия по мере необходимости, или
- - пациенты, которым ингаляционные глюкокортикостероиды и β_2 -адреномиметики пролонгированного действия обеспечивают достаточный контроль над заболеванием.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Симптоматическое лечение пациентов с тяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ < 50%) и повторными обострениями в анамнезе, у которых наблюдаются выраженные симптомы, несмотря на регулярное лечение бронхолитическими средствами пролонгированного действия.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Бронхиальная астма

Фрилонг не предназначен для первоначального лечения астмы. Подбор дозы компонентов, входящих в состав Фрилонг, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это следует учитывать не только после начала лечения комбинированными лекарственными препаратами, но также и при корректировке дозы. Если конкретному пациенту требуется сочетание доз, отличающееся от имеющихся в комбинированном ингаляторе, то следует назначить соответствующие дозы β_2 -агонистов и/или кортикостероидов в отдельных ингаляторах.

Беклометазона дипропионат в препарате Фрилонг характеризуется ультрадисперсным распределением частиц по размеру, в результате чего оказывается более сильное действие,

чем действие лекарственных форм беклометазона дипропионата с не ультрадисперсным распределением частиц по размеру (100 микрограммов беклометазона дипропионата ультрадисперсного в препарате Фрилонг эквивалентны 250 микрограммам беклометазона дипропионата в лекарственной форме с не ультрадисперсным распределением). По этой причине общая суточная доза беклометазона дипропионата, назначаемого в препарате Фрилонг, должна быть ниже общей суточной дозы беклометазона дипропионата, назначенного в лекарственной форме с не ультрадисперсным распределением частиц беклометазона дипропионата.

Это следует учитывать при переводе пациента с лекарственной формы с не ультрадисперсным распределением частиц беклометазона дипропионата на препарат Фрилонг; дозировка беклометазона дипропионата должна быть ниже и подлежит коррективке в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Существует два варианта лечения:

А. Поддерживающая терапия: Фрилонг принимается как регулярное поддерживающее лечение в сочетании с применением бронходилататорами короткого действия по мере необходимости.

В. Поддерживающая и вспомогательная терапия: Фрилонг принимается как регулярное поддерживающее лечение и по мере необходимости для устранения симптомов бронхиальной астмы.

А. Поддерживающая терапия:

Пациентам следует указать на необходимость постоянного наличия бронходилататора короткого действия для экстренного применения.

Рекомендации по режиму дозирования для взрослых старше 18 лет:

Одна или две ингаляции два раза в день.

Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции.

В. Поддерживающая и вспомогательная терапия

Пациенты принимают свою суточную поддерживающую дозу препарата Фрилонг и дополнительно принимают препарат Фрилонг по мере необходимости для устранения симптомов бронхиальной астмы. Пациентам следует указать на необходимость постоянного наличия препарата для экстренного применения.

Следует рассмотреть необходимость поддерживающей и вспомогательной терапии препаратом Фрилонг для пациентов с:

- не полностью контролируемой бронхиальной астмой и, при необходимости, вспомогательной терапии,
- обострениями бронхиальной астмы в прошлом, потребовавшими медицинского вмешательства.

Необходимо тщательно отслеживать дозозависимые неблагоприятные эффекты у пациентов, которые часто принимают большое количество ингаляций препарата Фрилонг по мере необходимости.

Рекомендации по режиму дозирования для взрослых старше 18 лет:

Рекомендуемая поддерживающая доза: 1 ингаляция два раза в день (одна ингаляция утром и одна ингаляция вечером).

Пациенты могут применять 1 дополнительную ингаляцию по мере необходимости в ответ на симптомы. Если через несколько минут симптомы сохраняются, то следует сделать дополнительную ингаляцию.

Максимальная суточная доза – 8 ингаляций.

Пациентам, которым необходимы частые ежедневные ингаляции в экстренных ситуациях, категорически рекомендуется обратиться за консультацией к врачу. Диагноз бронхиальной астмы следует подвергнуть пересмотру, следует также пересмотреть необходимость поддерживающей терапии.

Рекомендации по режиму дозирования для детей и подростков младше 18 лет:

Безопасность и эффективность применения препарата Фрилонг у детей и подростков младше 18 лет еще не была установлена. Отсутствуют данные по применению препарата Фрилонг для детей младше 12 лет. Имеются лишь ограниченные данные по его применению для детей в возрасте 12-17 лет. По этой причине препарат Фрилонг не рекомендован для применения детьми и подростками младше 18 лет, пока не будут получены дополнительные данные.

Пациентам следует регулярно проходить осмотр у врача для подбора оптимального режима дозирования препарата Фрилонг, режим дозирования следует изменять только по рекомендации врача. Дозу следует титровать до минимальной дозы, обеспечивающей эффективный контроль над симптомами. Если контроль симптомов обеспечивается с помощью применения минимальной рекомендованной дозы, следующим шагом может быть назначение однократного ингаляционного кортикостероида.

Пациентам следует рекомендовать принимать препарат Фрилонг каждый день даже при отсутствии симптомов.

Хронически обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Рекомендации по режиму дозирования для взрослых старше 18 лет:

2 ингаляции два раза в день.

Особые группы пациентов:

Корректировка дозы для пожилых пациентов не требуется.

Данные касательно применения Фрилонг у пациентов с нарушениями функции почек или печени отсутствуют.

Способ применения

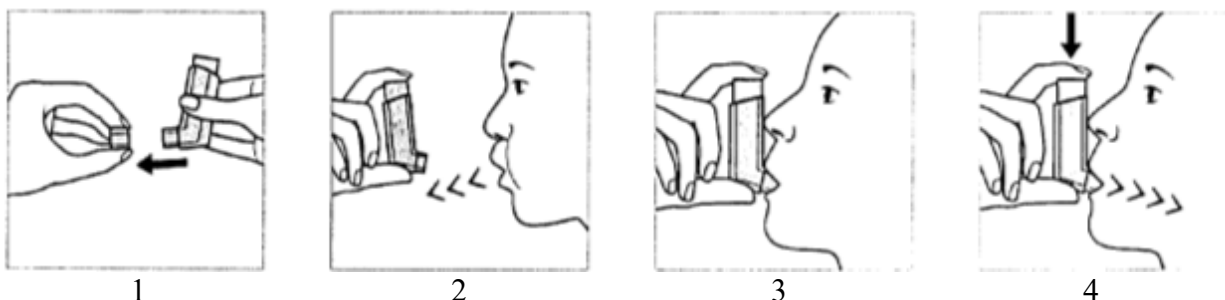
Для обеспечения надлежащего применения препарата врач или другой медработник должны продемонстрировать пациенту правильное использование ингалятора. Правильное использование ингалятора отмеренных доз под давлением является обязательным условием успешности лечения. Пациент должен быть проинформирован о необходимости внимательного прочтения листка-вкладыша и соблюдения рекомендаций по применению. Перед первым использованием ингалятора или после перерыва в использовании дольше 14 дней необходимо выпустить одну дозу ингаляционного раствора в воздух, чтобы убедиться в правильности работы ингалятора.

Для использования ингалятора пациент должен по возможности находиться в вертикальном положении стоя или сидя.

Соблюдайте следующие этапы:

1. Снять защитный колпачок с актуатора и проверить наконечник на наличие загрязнений, пыли, грязи или других посторонних предметов.
2. Сделать максимально медленный и глубокий выдох.
3. Удерживать корпус ингалятора вертикально флаконом вверх, охватить губами актуатор. Не прикусывать актуатор.
4. В то же самое время сделать медленный и глубокий вдох через рот. После начала вдоха нажать на верхнюю часть ингалятора по направлению вниз для высвобождения дозы.
5. Задержать дыхание на максимально возможное время, затем достать ингалятор изо рта и медленно выдохнуть. Не выдыхать в ингалятор.

При необходимости в дополнительной дозе удерживать ингалятор в вертикальном положении приблизительно полминуты и повторить этапы 2-5.



6. Закрывать актуатор защитным колпачком.

ВАЖНО: не выполнять действия этапов 2-5 слишком быстро.

Если после ингаляции появляется аэрозольный туман из ингалятора или из уголков рта, то процедуру следует повторить с этапа 2.

Пациентам со слабыми руками может быть проще удерживать ингалятор обеими руками. Для этого указательные пальцы размещаются на верхней части корпуса ингалятора, а оба больших пальца – на основании ингалятора.

После ингаляции необходимо прополоскать рот водой или почистить зубы щеткой.

Чистка ингалятора

Следует указать пациентам на необходимость внимательного ознакомления с листком-вкладышем. Для регулярной чистки ингалятора необходимо снять колпачок с актуатора и протереть актуатор внутри и снаружи сухой тряпкой. Не использовать воду или другие жидкости для чистки актуатора.

Пациенты, испытывающие трудности в синхронизации применения аэрозоля и вдоха, могут использовать подходящее спейсерное устройство. Врач, фармацевт или медсестра должны проинструктировать пациента касательно правильного использования и хранения ингаляторов и спейсерных устройств, а также проверить их технику использования, чтобы убедиться в оптимальности доставки ингаляционного препарата в легкие. У пациентов, использующих спейсерное устройство, оптимальность доставки препарата обеспечивается постоянным медленным и глубоким дыханием через спейсерное устройство без промежутка времени между нажатием и ингаляцией.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к бекламетазона дипропионату, формотерола фумарата дигидрату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Фрилонг следует применять с осторожностью (может включать мониторинг) пациентам с аритмией, в частности, с атриовентрикулярной блокадой третьей степени и тахиаритмией (ускоренное и/или нерегулярное сокращение сердца), с идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тяжелыми заболеваниями сердца, в частности, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, с окклюзионными заболеваниями сосудов, в частности, атеросклероз, артериальная гипертензия и аневризма.

С осторожностью следует назначать препарат при лечении пациентов с установленным или подозреваемым удлинением интервала QTc (врожденным или вызванным приемом лекарственных препаратов) (QTc > 0,44 секунды). Формотерол сам по себе может вызывать удлинение интервала QTc.

С осторожностью следует назначать препарат Фрилонг при лечении пациентов с тиреотоксикозом, сахарным диабетом, феохромоцитомой и нелеченной гипокалиемией.

Применение β_2 -адреномиметиков может вызвать потенциально серьезную гипокалиемию. Необходима осторожность при их применении при тяжелой астме, так как этот эффект

может быть усилен гипоксией. Гипокалиемию может также усилиться при сопутствующем лечении другими препаратами, способными вызвать гипокалиемию, например, производными ксантина, стероидами и диуретиками (см. раздел 4.5). Рекомендовано применение с осторожностью при лечении пациентов с нестабильной астмой, когда в «экстренных» ситуациях возможно применение нескольких бронходилататоров. В таких случаях рекомендован мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Ингаляция формотерола может привести к повышению уровня глюкозы в крови. По этой причине пациентам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

При планировании анестезии галогенированными анестетиками следует убедиться в том, что препарат Фрилонг не применялся в течение, по меньшей мере, 12 часов до начала анестезии, поскольку существует риск сердечной аритмии.

Как и в случае со всеми другими ингаляционными препаратами, содержащими кортикостероиды, препарат Фрилонг следует с осторожностью применять пациентам с активным или неактивным туберкулезом легких, а также пациентам с грибковыми и вирусными инфекциями дыхательных путей.

Не рекомендуется резко приостанавливать лечение препаратом Фрилонг. Если пациент считает лечение неэффективным, то следует обратиться за медицинской помощью. Необходимость применения более высоких доз бронходилататоров в «неотложных» ситуациях указывает на ухудшение состояния и требует пересмотра лечения астмы. Внезапное и прогрессирующее ухудшение контроля астмы или ХОБЛ является потенциально опасным для жизни, и пациент должен пройти срочное медицинское обследование. В случае подозрений на инфекцию следует оценить необходимость дополнения лечения ингаляционными или пероральными кортикостероидами или начало лечения антибиотиками.

Лечение препаратом Фрилонг не следует начинать во время обострения, а также значительного или острого ухудшения бронхиальной астмы. Во время лечения препаратом Фрилонг возможны серьезные нежелательные реакции, связанные с бронхиальной астмой и ее обострением. Пациентам следует предложить продолжить лечение и обратиться к врачу, если симптомы астмы остаются неконтролируемыми или ухудшаются после начала применения препарата Фрилонг.

Как и в случае применения других ингаляционных препаратов, после применения данного препарата возможно развитие парадоксального бронхоспазма с усилением хрипов и одышкой. В таких случаях необходимо немедленное применение быстродействующего ингаляционного бронхолитика. Применение препарата Фрилонг необходимо немедленно прекратить, пациент должен пройти медицинское обследование, при необходимости следует начать альтернативное лечение.

Препарат Фрилонг не следует применять в качестве первоочередного лечения астмы. Для купирования острых приступов астмы пациентов следует проинструктировать о необходимости постоянно иметь при себе быстродействующие бронходилататоры: Фрилонг (для пациентов, применяющих данный препарат при поддерживающей или вспомогательной терапии), либо другой быстродействующий бронходилататор (для пациентов, которые применяют Фрилонг исключительно в качестве поддерживающей терапии).

Пациентам следует указать на необходимость применения препарата Фрилонг ежедневно в соответствии с назначением даже при отсутствии симптомов. Поддерживающую терапию препаратом Фрилонг следует начинать в ответ на проявление симптомов астмы, однако такая терапия не предназначена для профилактического применения, например, перед

физическими нагрузками. Для профилактического применения следует рассмотреть возможность использования отдельного бронходилататора короткого действия. После установления контроля над симптомами астмы следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы препарата Фрилонг. Важен регулярный пересмотр состояния пациента после снижения дозы принимаемого препарата. Следует применять минимальную эффективную дозу препарата Фрилонг (см. раздел 4.2).

Системные эффекты могут проявляться при применении ингаляционных кортикостероидов, особенно при длительном применении в высоких дозах. Данные эффекты менее вероятны при применении ингаляционных кортикостероидов, чем при применении пероральных кортикостероидов. Возможные системные эффекты включают в себя: синдром Кушинга, кушинOIDные признаки, подавление функции коры надпочечников (адренальная супрессия), снижение минеральной плотности костей, задержка роста у детей и подростков, катаракта и глаукома, а также реже – ряд психологических или поведенческих эффектов, включая психомоторную гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессию или агрессию (особенно у детей). По этой причине важен регулярный контроль состояния пациента, а также снижение дозы ингаляционных кортикостероидов до минимальной, обеспечивающей эффективный контроль астмы.

Фармакокинетические данные однократной дозы показали, что применение комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата со спейсерным устройством по сравнению с применением стандартного устройства не увеличивает общее системное воздействие формотерола и уменьшает системное воздействие беклометазона-17-монопропионата, кроме того, имеет место увеличение уровня неизмененного беклометазона дипропионата, попадающего в системный кровоток из легких; тем не менее, общее системное воздействие беклометазона дипропионата в сочетании с его активным метаболитом не меняется, и поэтому риск системных эффектов при применении препарата Фрилонг со спейсерным устройством не увеличивается.

Продолжительное лечение пациентов высокими дозами ингаляционных кортикостероидов может вызвать угнетение надпочечников и острый адреналовый криз. Дети в возрасте младше 16 лет, принимающие/вдыхающие дозы беклометазона дипропионата, превышающие рекомендованные, подвержены особому риску. Симптомы, как правило, неспецифичны и могут включать анорексию, боль в животе, снижение массы тела, усталость, головную боль, тошноту, рвоту, гипотензию, снижение степени осознанности, гипогликемию и судороги. Следует рассмотреть необходимость дополнительного назначения системных кортикостероидов в период стресса или планового хирургического вмешательства.

С осторожностью следует переводить пациента на препарат Фрилонг, особенно если существует малейшее основание предполагать развитие нарушения функции надпочечников после предшествующего лечения системными кортикостероидами.

Пациенты, переходящие с пероральных кортикостероидов на ингаляционные, могут быть подвержены риску нарушения резерва надпочечников на протяжении значительного периода времени. Пациенты, которым требовалось лечение высокими дозами кортикостероидов в качестве экстренного лечения в прошлом или которые получали длительное лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов, также могут быть подвержены данному риску. Такую вероятность остаточных нарушений всегда следует иметь в виду в чрезвычайных и отдельных других ситуациях, связанных со стрессом, и следует рассмотреть возможность надлежащего лечения кортикостероидами. В зависимости от степени нарушения функции надпочечников перед плановыми процедурами может потребоваться консультация специалиста.

Пневмония у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)
Наблюдалось увеличение числа случаев заболевания пневмонией, включая пневмонию,

требующую госпитализации, у пациентов, страдавших ХОБЛ и получавших лечение ингаляционными кортикостероидами. Существуют данные об увеличении риска развития пневмонии с увеличением дозы стероидов, но нет убедительных доказательств во всех исследованиях. Нет убедительного клинического подтверждения внутриклассовых различий величины риска развития пневмонии среди препаратов, содержащих ингаляционные кортикостероиды. Врачи должны следить за возможным развитием пневмонии у пациентов с ХОБЛ, поскольку клинические особенности таких инфекций совпадают с симптомами обострения ХОБЛ. Факторы риска развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ включают в себя курение, пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ) и тяжелую форму ХОБЛ.

Пациентам следует указать на необходимость полоскания рта водой или чистки зубной щеткой после применения препарата в целях снижения риска инфекции кандидоза полости рта.

Нарушения зрения

Нарушения зрения могут быть связаны с использованием кортикостероидов для системного и местного применения. Если у пациента появляются такие симптомы, как затуманенное зрение или другие зрительные нарушения, необходимо рассмотреть вариант направления к офтальмологу для оценки возможных причин нарушения зрения, которые могут включать в себя катаракту, глаукому или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия, о которых сообщалось после применения кортикостероидов для системного и местного применения.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на 1 дозу.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Фармакокинетическое взаимодействие

Беклометазона дипропионат подвергается очень быстрому метаболизму посредством эстераз.

Беклометазон менее зависим от метаболизма CYP3A, чем некоторые другие кортикостероиды, и в целом, взаимодействия маловероятны; однако нельзя исключать вероятность системных эффектов при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A (например, ритонавир, кобицистат), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность и осуществлять надлежащий контроль при применении таких препаратов.

Фармакодинамическое взаимодействие

Пациентам с бронхиальной астмой следует избегать применения β -блокаторов (включая глазные капли). При необходимости назначения β -блокаторов действие формотерола будет снижено или элиминировано.

С другой стороны, при совместном применении с другими β -адренергическими препаратами возможны потенциально аддитивные эффекты, поэтому необходимо с осторожностью применять теофиллин или другие β -адренергические препараты одновременно с формотеролом.

Одновременное применение с хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными препаратами, ингибиторами моноаминоксидазы и трициклическими антидепрессантами может вызвать удлинение интервала QTc и увеличить риск развития желудочковой аритмии.

Кроме того, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкоголь могут ухудшить переносимость β_2 -адреномиметиков сердцем.

Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы, включая средства с аналогичными свойствами, такими как фуразолидон и прокарбазин, может инициировать

гипертензивные реакции.

Существует повышенный риск аритмий у пациентов, которым назначают анестезию галогенированными углеводородами.

Одновременное применение с производными ксантина, стероидами или диуретиками может усиливать возможный гипокалиемический эффект β_2 -адреномиметиков (см. раздел 4.4).

Гипокалиемия может повышать предрасположенность к аритмии у пациентов, получающих сердечные гликозиды.

Препарат Фрилонг содержит небольшое количество этанола. Существует теоретическая возможность его взаимодействия при применении особо чувствительными пациентами, принимающими дисульфирам или метронидазол.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Отсутствует опыт применения и доказательства безопасности применения пропеллента R 134a у беременных или кормящих женщин. Однако исследования влияния пропеллента R 134a на репродуктивную функцию и развитие эмбриона у животных не выявили клинически значимых нежелательных реакций.

Беременность

Значимые клинические данные по применению препарата Фрилонг беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных с применением комбинации беклометазона дипропионата и формотерола показали токсичный эффект на репродуктивную функцию при системном воздействии (см. раздел 5.3). Из-за токолитического действия β_2 -адренергических препаратов необходимо соблюдать осторожность при применении в последнем триместре беременности. Формотерол не рекомендуется к применению во время беременности, особенно в последний триместр беременности или во время родов; исключение представляют случаи отсутствия альтернативных более безопасных способов лечения.

Препарат Фрилонг разрешен к применению во время беременности, только если ожидаемая польза превышает потенциальные риски применения препарата.

Лактация

Значимые клинические данные по применению препарата Фрилонг в период кормления грудью отсутствуют.

Несмотря на отсутствие данных из исследований на животных, разумно предположить, что беклометазона дипропионат, как и другие кортикостероиды, проникает в грудное молоко.

На данный момент точно неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко, однако он был обнаружен в молоке млекопитающих.

Применение препарата Фрилонг во время лактации рекомендовано только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски применения препарата.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Препарат Фрилонг не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции.

Препарат Фрилонг содержит беклометазона дипропионат и формотерола фумарата дигидрат, поэтому ожидаемыми являются нежелательные реакции, по типу и серьезности связанные с каждым из соединений. Отсутствует информация о дополнительных нежелательных реакциях после одновременного применения двух соединений.

Нежелательные реакции, связанные с беклометазона дипропионатом и формотеролом в виде фиксированной комбинации (Фрилонг) и в виде индивидуально вводимых препаратов, показаны ниже и классифицированы по системно-органным классам (SOC).

Нежелательные реакции приведены соответственно базе данных классификации систем органов и частоты встречаемости MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частые и нечастые нежелательные реакции были установлены в результате клинических исследований с участием пациентов с астмой и ХОБЛ.

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Фарингит, кандидоз полости рта, пневмония (у больных ХОБЛ)
	Нечасто	Грипп, грибковые инфекции полости рта, кандидоз ротоглотки и пищевода, вульвовагинальный кандидоз, гастроэнтерит, синусит, ринит, пневмония*
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Нечасто	Гранулоцитопения
	Очень редко	Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Аллергический дерматит
	Очень редко	Реакции гиперчувствительности, включая эритему, отек губ, лица, глаз и глотки
<i>Эндокринные нарушения</i>	Очень редко	Угнетение функции надпочечников
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Нечасто	Гипокалиемия, гипергликемия
<i>Психические нарушения</i>	Нечасто	Возбужденное состояние
	Частота неизвестна*	Психомоторная гиперактивность, нарушения сна, тревожность, депрессия, агрессия, изменения поведения (преимущественно у детей)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль
	Нечасто	Тремор, головокружение
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Очень редко	Глаукома, катаракта
	Частота неизвестна*	Затуманенное зрение
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Нечасто	Сальпингоотит
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Нечасто	Сердцебиение, удлинение интервала QT, изменения на электрокардиограмме, тахикардия, тахиаритмия, мерцательная аритмия*
	Редко	Желудочковые экстрасистолы, стенокардия
	Очень редко	Мерцательная аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	Гиперемия, преходящая гиперемия лица
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Дисфония
	Нечасто	Кашель, продуктивный кашель, раздражение глотки, приступы астмы
	Редко	Парадоксальный бронхоспазм
	Очень редко	Одышка, обострение бронхиальной астмы

<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Нечасто	Диарея, сухость во рту, диспепсия, дисфагия, чувство жжения на губах, тошнота, дисгевзия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечасто	Зуд, сыпь, гипергидроз, крапивница
	Редко	Ангioneвротический отек
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Нечасто	Мышечный спазм, миалгия
	Очень редко	Замедление роста у детей и подростков
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Редко	Нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень редко	Периферический отек
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Нечасто	Повышение уровня С-реактивного белка, увеличение числа тромбоцитов, увеличение уровня свободных жирных кислот в плазме, увеличение уровня инсулина в крови, увеличение уровня кетоновых тел в крови, снижение уровня кортизола в крови*
	Редко	Повышение артериального давления, снижение артериального давления
	Очень редко	Уменьшение плотности костей

*Об одном несерьезном случае пневмонии сообщалось в отношении одного пациента, применявшего комбинацию беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата в рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с ХОБЛ. Другие нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата в клинических исследованиях у пациентов с ХОБЛ: снижение уровня кортизола в крови и фибрилляция предсердий.

Как и при других методах лечения ингаляционными препаратами возможно развитие парадоксального бронхоспазма (см. раздел 4.4).

Среди наблюдаемых нежелательных реакций формотерола отмечены следующие: гипокалиемия, головная боль, тремор, сердцебиение, кашель, мышечные спазмы и удлинение интервала QTc.

Нежелательными реакциями, обычно связанными с применением беклометазона дипропионата, являются: грибковые инфекции полости рта, кандидоз полости рта, дисфония, раздражение глотки.

Дисфонию и кандидоз можно ослабить полосканием или промыванием полости рта водой или чисткой зубов после применения препарата. Симптоматический кандидоз можно лечить с помощью местной противогрибковой терапии, продолжая лечение комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата.

Системные эффекты ингаляционных кортикостероидов (например, беклометазона дипропионата) могут проявляться, в частности, при применении больших доз препарата на протяжении продолжительного периода времени; они могут включать угнетение функции надпочечников, снижение минеральной плотности костной ткани, задержку роста у детей и подростков, катаракту и глаукому (см. также раздел 4.4).

Возможны также реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, зуд, эритему и отеки глаз, лица, губ и горла.

Дети

В 12-недельном исследовании у подростков с астмой профиль безопасности комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата не отличался от профиля

безопасности монотерапии беклометазона дипропионатом. Педиатрическая экспериментальная форма беклометазона дипропионата и формотерола fumarата в дозе 50/6 микрограмм на дозу, назначаемая детям-астматикам в возрасте 5-11 лет в течение 12-недельного периода лечения, показала аналогичный профиль безопасности с рынком лекарственных препаратов, содержащих отдельно формотерол и беклометазона дипропионат.

Тем не менее, та же педиатрическая форма комбинации беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата в дозе 50/6 микрограмм, назначаемая детям-астматикам в возрасте 5-11 лет в течение 2 недель, не продемонстрировала неполноценности по сравнению со свободной комбинацией формотерола и дипропионата беклометазона по скорости роста голени.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка.

Кумулятивные дозы комбинации беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата, вводимые ингалятором до 12 опрыскиваний (всего дипропионат беклометазона 1200 мкг, формотерол 72 мкг), были изучены в исследовании с участием пациентов с бронхиальной астмой. Кумулятивное лечение не вызывало изменений в показателях жизнедеятельности, а также не наблюдалось серьезных или тяжелых нежелательных реакций.

Формотерол

Симптомы

Избыточные дозы формотерола могут вызывать эффекты, характерные для β_2 -адренергических агонистов: тошнота, рвота, головная боль, тремор, сонливость, сердцебиение, тахикардия, желудочковые аритмии, удлинение интервала QTc, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия.

Лечение

В случае передозировки формотерола рекомендуется поддерживающее и симптоматическое лечение. В серьезных случаях необходима госпитализация. Можно рассмотреть возможность применения кардиоселективных β -адреноблокаторов, но только с максимальной осторожностью, поскольку применение β -адреноблокаторов может вызвать бронхоспазм. Необходимо контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Беклометазона дипропионат

Симптомы и лечение

Резкое вдыхание избыточных доз дипропионата беклометазона может вызвать подавление функции надпочечников. В этом случае никаких экстренных мер не требуется, поскольку функция надпочечников восстанавливается в течение нескольких дней, как показывают измерения уровня кортизола в плазме крови. У данных пациентов лечение следует продолжать с использованием дозы, достаточной для контроля астмы.

Хроническая передозировка ингаляционного дипропионата беклометазона: риск подавления функции надпочечников (см. раздел 4.4.). Возможно, потребуются мониторинг

резерва надпочечников. Лечение должно быть продолжено с использованием дозы, достаточной для контроля астмы

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для терапии обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические средства в комбинации с кортикостероидами или другими препаратами, исключая антихолинергические средства.

Код АТХ: R03AK08.

Фрилонг содержит беклометазона дипропионат и формотерол, имеющие различные механизмы действия и проявляющие аддитивный эффект в отношении снижения частоты обострений бронхиальной астмы.

Беклометазона дипропионат

Беклометазона дипропионат – ингаляционный глюкокортикостероид (ГКС), в рекомендуемых дозах оказывает противовоспалительное действие, уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы и уменьшает частоту обострений заболевания, при этом имеет меньшую частоту нежелательных реакций, чем системные ГКС.

Формотерол

Формотерол – селективный агонист β_2 -адренергических рецепторов, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей. Бронхолитическое действие наступает быстро, в течение 1-3 мин после ингаляции, и сохраняется в течение 12 ч после ингаляции разовой дозы.

Бронхиальная астма

Клиническая эффективность комбинации беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата в поддерживающей терапии

В клинических исследованиях у взрослых добавление формотерола к дипропионату беклометазона уменьшало симптомы астмы и функцию легких, а также уменьшало количество обострений астмы.

В 24-недельном клиническом исследовании влияние комбинации беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата на функцию легких было, по меньшей мере, равно эффекту беклометазона дипропионата и формотерола, вводимых по отдельности, и превосходило эффект одного беклометазона дипропионата.

Клиническая эффективность комбинации беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата в поддерживающей и вспомогательной терапии

В параллельном групповом исследовании, в которое был включен 1701 пациент с астмой, в течение 48 недель сравнивалась эффективность комбинации беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата, назначаемой в качестве поддерживающей терапии (одна ингаляция два раза в день) и в качестве вспомогательной терапии (до 8 ингаляций в день) и комбинация беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата в качестве поддерживающей терапии (одна ингаляция два раза в день) и сальбутамол по мере необходимости у взрослых пациентов с неконтролируемой астмой средней или тяжелой степени. Результаты показали, что комбинация беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата, назначаемая в качестве поддерживающей и вспомогательной терапии, значительно продлевала время до первого тяжелого обострения (*) по сравнению с комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата, назначаемой в качестве поддерживающей терапии, и сальбутамол по требованию ($p < 0,001$ для групп ITT и PP). Частота тяжелых обострений на одного пациента в год была значительно снижена в группе поддерживающей и вспомогательной терапии по сравнению с группой терапии сальбутамол: 0,1476 против 0,2239 (статистически

значимое снижение $p < 0,001$). Пациенты в группе терапии комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата, получавшей поддерживающую и вспомогательную терапию, достигли клинически значимого улучшения контроля астмы. Среднее количество ежедневных ингаляций в качестве поддерживающей терапии и доля пациентов, использующих вспомогательную терапию, снизилось одинаково в обеих группах.

* – тяжелые обострения были определены как ухудшение симптомов астмы, приводящее к госпитализации или экстренному лечению или системному введению стероидов в течение более 3 дней.

В другом клиническом исследовании однократная доза комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата 100/6 мкг имела быстрый бронхолитический эффект и быстрое облегчение симптомов одышки, аналогично дозе 200 мкг сальбутамола у пациентов с астмой, у которых метаколин использовался для индукции бронхоконстрикции.

Дети

В 12-недельном исследовании у подростков с астмой комбинация беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата 100/6 мкг не превосходила монотерапию беклометазона дипропионатом ни по параметрам функции легких (первичная переменная: изменение утреннего ОФВ перед приемом дозы по сравнению с исходным уровнем), ни по переменной вторичной эффективности, ни с точки зрения отсутствия клинического результата.

Бронхолитический эффект однократной дозы комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в педиатрической экспериментальной форме 50/6 мкг на дозу, вводимую спейсерным устройством у детей с астмой в возрасте от 5 до 11 лет, оценивался по сравнению со свободной комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата. Меньшая эффективность комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в педиатрической экспериментальной форме 50/6 мкг на дозу по сравнению со свободной комбинацией была продемонстрирована с точки зрения среднего ОФВ1, оцененного через 12 часов после утреннего приема, поскольку 95% доверительный предел скорректированной средней разницы составлял -0,047 л, что выше ожидаемого предела меньшей эффективности – 0,1 л.

Комбинация беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в педиатрической экспериментальной форме 50/6 мкг на дозу, вводимая с помощью спейсерного устройства у детей с астмой в возрасте от 5 до 11 лет в течение 12 недель лечения, не продемонстрировала превосходства по сравнению с монотерапией беклометазоном дипропионатом и не показала меньшую эффективность по сравнению со свободной комбинацией беклометазона дипропионата и фумарата формотерола в отношении параметра функции легких (первичная переменная: изменение утреннего ОФВ1 перед приемом дозы по сравнению с исходным уровнем).

Хроническая обструктивная болезнь легких

В 48-недельном исследовании оценивалось влияние на функцию легких и частоту обострений (определяемую как количество курсов пероральных кортикостероидов, и/или курсов антибиотиков, и/или госпитализаций) у пациентов с тяжелой ХОБЛ ($30\% < \text{ОФВ} < 50\%$).

В базовом исследовании было продемонстрировано улучшение функции легких (первичная конечная точка исследования с модифицированным ОФВ1) по сравнению с формотеролом после 12 недель лечения (среднее увеличение между комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата и формотеролом: 69 мл), как и при каждом контрольном клиническом исследовании в течение всего курса лечения (48 недель). Исследование продемонстрировало, что среднее число обострений на одного пациента в год (частота обострений, дополнительная цель) было статистически снижено при лечении

комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата по сравнению с лечением формотеролом (средняя частота 0,80 по сравнению с 1,12 в группе формотерола, скорректированная частота 0,72, $p < 0,001$) в течение 48-недельного периода лечения у 1199 пациентов с тяжелой ХОБЛ. Кроме того, применение комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата статистически значимо продлило время до первого обострения по сравнению с формотеролом. Превосходство комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата над формотеролом было подтверждено с точки зрения частоты обострений в подгруппах пациентов, получавших (около 50% в каждой группе) или не получавших тиотропия бромид в качестве сопутствующего препарата. Другое базовое рандомизированное трехстороннее параллельное исследование с участием 718 пациентов подтвердило превосходство применения комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата над формотеролом при изменении пробной дозы ОФВ1 в конце лечения (48 недель) и продемонстрировало не меньшую эффективность препарата Фостер по сравнению с фиксированной комбинацией будесонид/формотерол при тех же параметрах.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Системное воздействие действующих веществ беклометазона дипропионата и формотерола в фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата сравнивалось с воздействием отдельных компонентов.

В фармакокинетическом исследовании, выполненном на здоровых субъектах, применявших однократную дозу фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата (4 дозы по 100/6 мкг) или однократную дозу беклометазона дипропионата CFC (4 нажатия по 250 мкг) и формотерола HFA (4 нажатия по 6 мкг), параметр AUC для основного активного метаболита беклометазона дипропионата (беклометазон-17-монопропионат) и его максимальная концентрация в плазме крови были соответственно на 35% и 19% ниже для фиксированного сочетания, чем для лекарственной формы с не ультрадисперсным распределением частиц беклометазона дипропионата CFC, и напротив, относительная скорость всасывания была более высокой (0,5 ч по сравнению с 2 ч) для фиксированного сочетания по сравнению с лекарственной формой с не ультрадисперсным распределением частиц беклометазона дипропионата CFC.

Для формотерола максимальная концентрация в плазме крови была схожей после применения фиксированного или случайного сочетания, а системное воздействие было несколько выше после применения комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата, чем случайного сочетания.

Отсутствовали доказательства фармакокинетического или фармакодинамического (системного) взаимодействия между беклометазона дипропионатом и формотеролом.

В исследовании, выполненном с участием здоровых добровольцев, при использовании спейсерного устройства доставка в легкие активного метаболита беклометазона дипропионата беклометазона-17-монопропионата и формотерола увеличивалась на 41 % и 45% соответственно по сравнению с использованием стандартного устройства. Общее системное воздействие было неизменным для формотерола, сокращенным на 10% для беклометазона-17-монопропионата и повышенным для неизмененного беклометазона дипропионата.

Исследование отложения в легких, проводившееся с участием стабильных пациентов с ХОБЛ, здоровых добровольцев и пациентов с астмой, показало, что в среднем 33% номинальной дозы откладывается в легких пациентов с ХОБЛ по сравнению с 34% у здоровых добровольцев и 31% у пациентов с астмой. Содержание беклометазона-17-монопропионата и формотерола в плазме крови было сопоставимым по трем группам в течение 24 часов после первой ингаляции. Общее воздействие беклометазона дипропионата было выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с воздействием у пациентов с астмой и у здоровых добровольцев.

Дети

Фиксированная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата не была биоэквивалентна свободной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола при назначении подросткам-астматикам в возрасте от 12 до 17 лет в фармакокинетическом исследовании однократной дозы (4 ингаляции по 100/6 мкг). Данный результат не зависел от применения ингаляционной камеры (Aerochamber Plus®).

Если ингаляционная камера не применялась, имеющиеся данные указывали на пиковую концентрацию ингаляционного кортикостероидного компонента фиксированной комбинации в плазме по сравнению со свободной комбинацией (точечная оценка скорректированных средних геометрических отношений для беклометазона-17-монопропионата [B17MP] C_{max} 84,38%, 90% ДИ 70,22; 101,38). При применении фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата с ингаляционной камерой максимальная концентрация формотерола в плазме увеличивалась примерно на 68% по сравнению со свободной комбинацией (точечная оценка соотношений скорректированных средних геометрических значений C_{max} 168,41, 90% ДИ 138,2; 205,2). Клиническое значение данных различий при долгосрочном применении неизвестно.

Общее системное воздействие формотерола (AUC_{0-t}) было эквивалентно воздействию свободной комбинации независимо от того, применялась ли ингаляционная камера. Для беклометазона-17-монопропионата эквивалентность была продемонстрирована только тогда, когда не применялась ингаляционная камера, тогда как 90% ДИ AUC_{0-t} несколько выходил за пределы диапазона эквивалентности при применении ингаляционной камеры (точечная оценка скорректированных средних геометрических отношений 89,63%, ДИ 79,93; 100,50).

Применение фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата без ингаляционной камеры у подростков приводило к снижению общего системного воздействия беклометазона-17-монопропионата или было эквивалентно воздействию формотерола (AUC_{0-t}) по сравнению с тем, которое наблюдалось у взрослых. Более того, средние максимальные концентрации в плазме (C_{max}) обоих веществ были ниже у подростков по сравнению с показателями у взрослых.

В фармакокинетическом исследовании однократная доза комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в педиатрической экспериментальной форме 50/6 мкг на дозу, вводившаяся с помощью спейсерного устройства, не была эквивалентна свободной комбинации дипропионата беклометазона и формотерола, назначаемой детям-астматикам в возрасте от 5 до 11 лет. Результаты исследования указывают на пиковую AUC_{0-t} в плазме и пиковую концентрацию в плазме ингаляционного кортикостероидного компонента комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в педиатрической экспериментальной форме 50/6 мкг на дозу по сравнению со свободной комбинацией (точечная оценка соотношений скорректированных средних геометрических значений для AUC_0 беклометазона-17-монопропионата: 81%, 90% ДИ 69,7; C_{max} : 82%, 90% ДИ 70,1). Общая системная экспозиция формотерола (AUC_{0-t}) была эквивалентна таковой для свободной комбинации, в то время как C_{max} была несколько ниже для комбинации беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в педиатрической экспериментальной форме 50/6 мкг на дозу по сравнению со свободной комбинацией (точечная оценка отношений скорректированных геометрических средних означает 92%, 90% ДИ 78; 108).

Беклометазона дипропионат

Беклометазона дипропионат представляет собой пролекарство со слабой связывающей аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, гидролизует эстеразами до активного метаболита беклометазона-17-монопропионата, обладающего более сильным местным противовоспалительным действием по сравнению с пролекарством – беклометазона дипропионатом.

Абсорбция, биотрансформация и распределение

Ингалированный беклометазона дипропионат быстро всасывается через легкие; перед этим имеет место интенсивное преобразование в соответствующий активный метаболит – беклометазона-17-монопропионат, с помощью эстераз, обнаруживаемых в большинстве тканей. Системная биодоступность активного метаболита формируется из всосавшейся дозы из легких (36%) и из всосавшейся в желудочно-кишечном тракте проглоченной дозы. Биодоступность проглоченного беклометазона дипропионата незначительна, тем не менее, досистемное преобразование в беклометазона-17-монопропионат приводит к абсорбции 41% дозы в форме активного метаболита.

С увеличением вдыхаемой дозы системное воздействие увеличивается приблизительно линейно.

Абсолютная биодоступность после вдыхания составляет около 2% и 62% от номинальной дозы для неизмененного беклометазона дипропионата и беклометазона-17-монопропионата соответственно.

После внутривенного введения беклометазона дипропионат и его активный метаболит характеризуются высоким плазменным клиренсом (150 л/ч и 120 л/ч соответственно) с малым объемом распределения в равновесном состоянии для беклометазона дипропионата (20 л) и более значительным распределением в тканях для его активного метаболита (424 л).

Связывание с белками плазмы умеренно высокое.

Элиминация

Экскреция с калом является основным путем выведения беклометазона дипропионата преимущественно в форме полярных метаболитов. Почечная экскреция беклометазона дипропионата и его метаболитов незначительна. Терминальный период полувыведения составляет 0,5 ч и 2,7 ч для беклометазона дипропионата и беклометазона-17-монопропионата соответственно.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика беклометазона дипропионата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не изучалась; тем не менее, так как беклометазона дипропионат подвергается очень быстрому метаболизму посредством эстераз, присутствующих в кишечном соке, сыворотке, легких и печени, с образованием более полярных веществ беклометазона-21-монопропионата, беклометазона-17-монопропионата и беклометазона, поэтому предполагается, что печеночная недостаточность не влияет на фармакокинетику и профиль безопасности беклометазона дипропионата.

Беклометазона дипропионат или его метаболиты не были обнаружены в моче, поэтому увеличение системного воздействия на пациентов с почечной недостаточностью не предусмотрено.

Формотерол

Абсорбция и распределение

После ингаляции формотерол всасывается из легких и из желудочно-кишечного тракта. Фракция вдыхаемой дозы, проглоченная после использования ингалятора отмеренных доз (MDI), может колебаться в пределах от 60% до 90%. По меньшей мере, 65% проглоченной фракции всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пиковые концентрации неизмененного препарата в плазме крови достигаются в течение 0,5-1 часа после перорального применения. Связывание формотерола с белками плазмы крови составляет 61-64%, 34% связывается с альбумином. Отсутствовало насыщение связывания в диапазоне концентраций, полученных при применении терапевтических доз. Период полувыведения, установленный после перорального применения, составляет 2-3 часа. Всасывание формотерола является линейным после ингаляции 12-96 мкг формотерола фумарата.

Биотрансформация

Формотерол метаболизируется в значительной степени, и главный путь метаболизма включает прямую конъюгацию с группой фенольного гидроксила. Конъюгат с

глюкуроновой кислотой не активен. Второй основной путь включает О-деметилование с последующей конъюгацией с группой фенольного 2'-гидроксила. Изоферменты CYP2D6, CYP2C 19 и CYP2C9 цитохрома P450 включены в О-деметилование формотерола. Вероятно, печень – первичная локализация метаболизма. Формотерол не ингибирует ферменты CYP450 в терапевтически значимых концентрациях.

Элиминация

Совокупное выделение формотерола с мочой после однократной ингаляции порошка из дозированного ингалятора возрастало линейно в диапазоне доз 12-96 мкг. В среднем 8% и 25% дозы выводилось в виде неизмененного и общего формотерола соответственно. На основе измерений концентрации в плазме крови после ингаляции однократной дозы 120 мкг двенадцатью здоровыми добровольцами средний терминальный период полувыведения составил, по всей вероятности, 10 часов. (R,R)- и (S,S)-энантиомеры представляли соответственно около 40% и 60% неизмененного препарата, выводимого с мочой. Относительная доля двух энантиомеров оставалась постоянной в изучаемом диапазоне доз, отсутствовали свидетельства относительной кумуляции одного энантиомера по сравнению с другим в режиме многократного дозирования.

После перорального применения (40-80 мкг) здоровыми добровольцами 6-10% дозы обнаруживалось в моче в неизмененной форме; и до 8% дозы обнаруживалось в форме глюкуронида.

В общей сложности 67% пероральной дозы формотерола выводилось с мочой (главным образом в форме метаболитов), остальная доза выводилась с калом. Почечный клиренс формотерола составляет 150 мл/мин.

Особые группы пациентов

Почечная/печеночная недостаточность: фармакокинетика формотерола у пациентов с почечной/печеночной недостаточностью не изучалась, тем не менее, так как формотерол выводится главным образом посредством метаболизма в печени, поэтому в случае пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать усиления действия препарата.

5.3. Данные доклинической безопасности.

Токсичность беклометазона дипропионата и формотерола, применяемых в комбинации или по отдельности, наблюдавшаяся в исследованиях на животных, была в основном представлена эффектами, связанными с повышенной фармакологической активностью. Это происходит в результате иммуносупрессивной активности беклометазона дипропионата и известных сердечно-сосудистых эффектов формотерола, в основном проявляющихся у собак. После введения комбинации не наблюдалось ни повышенной токсичности, ни нежелательных реакций.

Исследования влияния на репродуктивную систему у крыс показали дозозависимые эффекты. Применение комбинации было связано со снижением женской фертильности и эмбриофетальной токсичностью.

Известно, что введение высоких доз кортикостероидов беременным животным вызывает аномалии развития плода, включая расщепление неба и задержку внутриутробного развития, и возможно, что эти эффекты беклометазона дипропионата/формотерола обусловлены действием беклометазона дипропионата. Эти эффекты наблюдались только при повышении системной экспозиции активного метаболита беклометазона-17-монопропионата (в 200 раз превышающем расчетную концентрацию в плазме у пациентов). Кроме того, в исследованиях на животных наблюдалось увеличение продолжительности беременности и родов, что объясняется известным токолитическим действием β_2 -симпатомиметиков. Эти эффекты наблюдались в тех случаях, когда концентрации формотерола в плазме были ниже ожидаемых у пациентов, получавших фиксированную комбинацию беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата.

Исследования генотоксичности, проведенные с применением комбинации беклометазона дипропионата и формотерола, не выявили мутагенного потенциала.

Исследования канцерогенности предлагаемой комбинации не проводились. Однако данные

исследований на животных, представленные для отдельных компонентов, не предполагают какого-либо возможного риска канцерогенности для человека.

Доклинические данные о пропелленте R 134a, не содержащем CFC, полученные в традиционных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности, не выявили особой опасности для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Этанол безводный

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Пропеллент R 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан)

6.2. Несовместимость.

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

21 месяц.

После вскрытия упаковки:

Хранить при температуре не выше 25°C (не более 3 месяцев в пределах срока годности препарата).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить в защищенном от прямого солнечного света месте, вдали от нагревательных приборов.

Не замораживать.

До вскрытия упаковки:

Хранить в холодильнике (2-8°C).

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

Сделать отметку на упаковке о дате вскрытия.

Не подвергать флакон воздействию температур выше 50°C.

Не пробивать пустой флакон.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 120 доз во флакон из стали для аэрозолей под давлением с клапаном дозирующим и актуатором.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска.

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь,

ООО «Фортива Мед»,

223012, Минская обл., Минский р-н, г.п. Мачулищи, ул. Аэродромная, д. 4-2, каб.21.

тел. +375 17 501 60 57,

тел./факс +375 17 301 91 45,

e-mail: office@fortiva.by.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь,

ООО «Фортива Мед»,

223012, Минская обл., Минский р-н, г.п. Мачулищи, ул. Аэродромная, д. 4-2, кабинет 21.

тел. +375 17 501 60 57,

тел./факс+375 17 301 91 45,

e-mail: office@fortiva.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фрилонг доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by.