

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Forales 12 mcg capsule cu pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține: formoterol fumarat -12 micrograme (sub forma de formoterol fumarat dihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut: lactoza monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule cu pulbere de inhalat.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice:

Forales se indică în următoarele cazuri:

- astmul bronșic (inclusiv astmul nocturn și simptomele induse de efort) pentru cei tratați cu corticosteroizi inhalatori care necesită de asemenea, un beta₂-agonist cu acțiune îndelungată;
- profilaxia și tratarea obstrucției căilor respiratorii reversibile și ireversibile la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) care necesită terapie bronhodilatatoare pe termen lung;

4.2. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Forales se administrează pe cale inhalatorie și este destinat adulților și copiilor cu vârsta de la 6 ani.

Adulți inclusiv vârstnici

Astm bronșic

Forales se recomandă ca tratament suplimentar corticosteroizilor inhalatori.

Ca tratament de întreținere: 1 capsulă (echivalent cu 12 μg de formoterol fumarat dihidrat) de 2 ori pe zi. În cazuri mai severe, se pot administra 12 - 24 μg de 2 ori pe zi. Doza zilnică maximă constituie 48 μg pe zi.

Forales nu trebuie utilizat pentru ameliorarea simptomelor acute în cazul unui atac de astm. În cazul unui atac de astm, ar trebui să se utilizeze beta₂-agoniști cu durată scurtă de acțiune.

În boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), doza de medicament recomandată pentru terapia de întreținere constituie 12 μg (conținutul unei capsule) de 2 ori pe zi.

Copii cu vârsta mai mare de 6 ani

Astm bronșic - doza de Forales recomandată în cazul tratamentului de întreținere, constituie 12 μg de formoterol fumarat dihidrat (conținutul unei capsule) de 2 ori pe zi. Doza zilnică maximă constituie 24 μg formoterol fumarat dihidrat pe zi.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani

Atunci când este necesar tratamentul cu corticosteroizi inhalatori și beta-agoniști cu durată lungă de acțiune (LABA), se recomandă utilizarea produsului combinat, cu excepția cazului în care corticosteroizi inhalatori și inhalatori cu beta₂-agoniști cu acțiune lungă sunt mai potriviți (vezi pct. 4.4).

Forales nu trebuie utilizat pentru ameliorarea simptomelor acute în cazul unui atac de astm. În cazul unui atac de astm, ar trebui să se utilizeze beta₂-agoniști cu durată scurtă de acțiune

În boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Nu se aplică

Copii cu vârsta sub 6 ani

Forales nu este recomandat utilizării la copii sub vârsta de 6 ani,

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Nu există date care ar indica necesitatea ajustării dozei de Forales în cazul pacienților cu insuficiență renală sau hepatică, însă totodată nu există date clinice care să recomande utilizarea preparatului la astfel de pacienți.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

În rezultatele studiilor clinice sa stabilit că nu este necesară ajustarea dozelor la vârstnici.

Modul de administrare

Forales trebuie administrat numai cu ajutorul dispozitivului inclus în ambalajul acestuia. Nu sunt disponibile date privind siguranța sau eficiența la administrarea Forales cu ajutorul altor dispozitive de inhalare din comerț.

Pentru a asigura o administrare corectă a medicamentului, pacienții trebuie să fie instruiți în legătură cu modul de utilizare corect a inhalatorului de către medic sau personalul medical. La copii trebuie explicat cum să utilizeze corect inhalatorul sub supravegherea unui adult.

Este important ca pacientul să înțeleagă că capsulele de gelatină se pot distruge uneori, iar bucățele de gelatină pot nimeri în gură sau gât în timpul inhalării. Pacientul trebuie să fie sigur că gelatina este inofensivă și poate fi înghițită. Pentru a reduce la minim acest fenomen, nu trebuie să fie străpunsă capsula mai mult de o dată.

Instrucțiune de utilizare:

1. Scoateți capacul de la piesa bucală a inhalatorului
2. Țineți bine baza inhalatorului și rotiți piesa bucală în direcția săgeții de pe partea inferioară a acesteia pentru a se deschide.
3. Luați una din capsule din blister. Plasați-o în celulă care are forma unei capsule de la baza inhalatorului. Este important ca capsula să fie scoasă din ambalaj numai înainte de utilizare.
4. Rotiți piesa bucală în poziția închisă până când se aude un clic.
5. Țineți inhalatorul în poziție verticală, apăsați 1 dată până la urmă pe cele două butoane albastre, plasate pe părțile laterale ale inhalatorului. Astfel se va străpunge capsula. Eliberați butoanele. Deși capsula este acum străpunsă, pulberea nu va fi eliberată.
6. Pacientul trebuie să execute o expirație maximă.
7. Pacientul trebuie să plaseze piesa bucală a inhalatorului în gură, strângând buzele în jurul acesteia. Capul trebuie înclinat ușor înapoi. Pacientul trebuie să inhaleze cât mai rapid și cât mai profund posibil. În timp ce pacientul respiră, medicamentul va fi inhalat în plămâni.
8. Trebuie să fie auzit un zgomot provocat de rotirea capsulei și dispersarea prafului. Dacă nu se aude zgomotul, capsula poate fi blocată în celulă. Dacă se întâmplă acest lucru, deschideți inhalatorul și cu precauție scoateți din celulă. Nu încercați să eliberați capsula prin apăsarea repetată a butoanelor aflate pe părțile laterale ale inhalatorului.
9. În cazul în care zgomotul a fost auzit, pacientul trebuie să-și mențină respirația cât mai mult timp posibil. În acest timp, se scoate inhalatorul din gură. Apoi, pacientul ar trebui să respire în mod normal. Inhalatorul trebuie deschis pentru a vedea dacă nu a rămas orice pulbere în capsulă. Dacă încă mai există pulbere în capsulă, etapele 6 - 8 trebuie repetate

10. După utilizare, capsula goală trebuie scoasă, iar piesa bucală trebuie închisă.
11. Puneți la loc capacul.
12. Dacă inhalatorul trebuie curățat, ștergeți compartimentul pentru muștiuc și capsulă cu o cârpă uscată sau o perie moale curată.

4.3. Contraindicații

- hipersensibilitate la formoterol fumarat dihidrat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

4.4. Atenționări și precauții speciale de utilizare

Cazuri letale cauzate de astm bronșic

Formatul de fumarat dihidrat, ingredientul activ al Forales, aparține clasei de agonști beta₂-adrenergici cu acțiune lungă (LABA). Într-un studiu cu salmeterol, un alt beta₂-agonist cu durată lungă de acțiune, s-a observat o rată mai mare de deces datorată astmului la pacienții tratați cu salmeterol (13/13176) decât în grupul placebo (3 / 13,179). Nu a fost efectuat nici un studiu adecvat pentru a determina dacă rata mortalității cauzate de astm este mai mare în cazul administrării Forales.

Astm bronșic

Forales nu trebuie utilizat ca tratament inițial în cazul astmului bronșic.

În cazul tratării pacienților cu astm bronșic, Forales se utilizează numai ca un adjuvant în tratamentul cu corticosteroid inhalator (ICS sau în cazul pacienților care nu sunt controlați în mod adecvat numai cu corticosteroid inhalator, sau a căror severitate a bolii justifică în mod clar inițierea tratamentului atât cu corticosteroid inhalatori (ICS), cât și cu beta₂-agonști cu durată lungă de acțiune (LABA).

Copiii cu vârsta de până la 6 ani nu trebuie tratați cu Forales deoarece nu există date suficiente la această categorie de populație. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani, când este necesar un tratament cu ICS și LABA, se recomandă utilizarea unui produs combinat, cu excepția cazurilor în care utilizarea separată a ICS și LABA sunt mai adecvate.

Forales nu trebuie administrat împreună cu alți beta₂-agonști cu durată lungă de acțiune.

Ori de câte ori se prescrie Forales, pacienții trebuie reevaluați pentru ca tratamentul cu antiinflamatorii să fie unul adecvat. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul antiinflamator neschimbat după introducerea Forales, chiar și atunci când simptomele lor se îmbunătățesc.

Doza zilnică de Forales nu trebuie să depășească doza maximă recomandată (vezi pct. 4.2).

Odată ce simptomele astmului sunt controlate, se poate lua în considerare reducerea treptată a dozei de Forales. Este important examinarea periodică a pacienților ca urmare a tratamentului și utilizarea celei mai mici doze eficiente de Forales.

În timpul tratamentului cu Forales pot să apară reacții adverse grave și exacerbări asociate astmului bronșic. Studiile clinice efectuate cu Forales au sugerat o incidență mai mare a exacerbărilor grave de astm la pacienții cărora li sa administrat Forales decât la cei cărora li sa administrat placebo, în special la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani . Aceste studii însă nu permit o cuantificare exactă a diferențelor în ratele de exacerbare a astmului bronșic. Pacienții trebuie informați că dacă, după inițierea tratamentului cu Forales, simptomele persistă sau dacă numărul de doze de Forales necesar pentru a controla simptomele lor crește, de obicei, aceasta indică o agravare a stării bolii. În aceste condiții, trebuie sfătuit să continue tratamentul, dar să solicite asistență medicală cât mai curând posibil. Pacienții nu trebuie să fie inițiați cu Forales sau crește doza în timpul unei exacerbări severe a astmului. Forales nu trebuie utilizat pentru ameliorarea simptomelor acute de astm. În cazul unui atac acut, trebuie utilizat un agonist beta₂ cu acțiune rapidă. Pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea de a solicita imediat tratament medical dacă astmul se agravează brusc.

Condiții concomitente

Forales trebuie utilizat cu prudență (care poate include și monitorizare) la pacienții cu următoarele afecțiuni:

Boală cardiacă ischemică, aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei, insuficiență cardiacă severă, stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, tirotxicoza sau alte tulburări cardiovasculare severe, cum ar fi tahiaritmiile.

Formoterol poate induce prelungirea intervalului QT. Este necesară precauție la pacienții care prezintă prelungirea intervalului QT sau la care se suspectează prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență atunci când se administrează concomitent teofilină și formoterol la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiace

Inhalarea Forales poate determina creșterea glicemiei. Prin urmare, glicemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

Hipokaliemie

Terapia cu beta2-agoniști, inclusiv formoterolul poate produce hipokaliemie severă. Se recomandă precauție în caz de astm bronșic sever. În astmul sever se recomandă deosebită atenție, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie și tratamentul concomitent cu alte preparate (vezi pct. 4.5). În aceste cazuri, se recomandă monitorizare concentrațiilor serice de potasiu.

Bronhospasm paradoxal

Ca și în cazul altor terapii prin inhalare, trebuie avut în vedere potențialul bronhospasmului paradoxal. În asemenea caz, Forales trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat de medic și dacă este necesar se instituie un tratament alternativ.

Forales conține lactoză monohidrat, cantitatea mai mică de 500 micrograme pe doză administrată. Această cantitate nu cauzează în mod normal probleme la pacienții care prezintă intoleranță la lactoză, dar pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Administrarea incorectă a preparatului

Au fost raportate cazuri, în care pacienții au înghițit în mod greșit capsulele de Forales în loc să introducă capsulele în dispozitivul de inhalat. Majoritatea acestor ingerări nu au fost însoțite de reacții adverse. Medicul sau farmacistul trebuie să explice pacientului cum să utilizeze corect Forales.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, fenotiazină, anumite antihistaminice, eritromicina și antidepressive triciclice pot cauza prelungirea intervalul QT și crește riscul de aritmii ventriculare (vezi pct. 4.4)

Administrarea concomitentă a altor agenți simpatomimetici poate potența efectele nedorite ale Forales și poate necesita ajustarea dozei.

Administrarea Forales la pacienți tratați cu IMAO sau antidepressive triciclice trebuie făcută cu precauție, deoarece acțiunea stimulenților beta-adrenergici pe sistemul cardiovascular poate fi potențată.

Tratamentul concomitent cu derivați xantینici, steroizi sau diuretice poate potența efectul hipopotasemic posibil al beta₂-agoniștilor (vezi pct.4.4). Hipopotasemia poate accentua predispoziția la aritmii cardiace în cazul pacienților tratați cu glicozide digitale.

Tratamentul concomitent cu derivați de xantină, steroizi sau diuretice poate potența un posibil efect hipokaliemic al agoniștilor β₂. Hipokaliemia poate crește sensibilitatea la aritmii cardiace (de

exemplu la pacienții tratați cu digitalis) (vezi pct. 4.4). Pacienții la care se administrează anesteziice de tip derivați halogenați prezintă un risc crescut de aritmii.

La pacienții cu astm bronșic trebuie evitate beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice). Dacă administrarea beta-blocantelor este necesară, efectul Forales va fi redus sau anulat. Pe de altă parte, administrarea concomitentă de medicamente beta-adrenergice pot avea efecte aditive și, prin urmare, este necesară prudență atunci când teofilina sau alte beta-adrenergice sunt prescrise concomitent cu formoterol.

Efectele bronhodilatatoare ale formoterolului pot fi îmbunătățite prin administrarea medicamentelor anticholinergice.

Blocantele beta-adrenergice pot scădea sau inhiba efectul formoterolului. Formoterolul nu trebuie așa dar, să fie administrat împreună cu beta blocante (inclusiv picături oftalmice), decât dacă există motive întemeiate.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au evidențiat efecte teratogene la testele pe animale.

În studiile la animale formoterolul a provocat pierderi de implantare, precum și scăderea supraviețuirii postnatale timpurie și greutatea la naștere. Efectele au apărut la expuneri sistemice considerabil mai mari decât cele atinse în timpul utilizării clinice de Forales. Nu se recomandă utilizarea Forales în timpul sarcinii și în special în ultima parte a sarcinii sau în timpul travaliului, cu excepția cazului în care nu există nicio altă alternativă (mai sigură). Forales trebuie utilizat în sarcină numai în cazul în care beneficiul așteptat pentru mama este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă formoterolul trece în laptele matern uman. La șobolan, cantități mici de formoterol au fost detectate în laptele matern. Din acest motiv se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului cu Forales.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectul Forales asupra fertilității umane. În studiile efectuate la șobolani nu a fost observată o scădere a fertilității nici la femele nici la masculi.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeli sau alte reacții similare, sunt sfătuiți să se abțină de la conducerea vehiculelor sau de a folosi utilaje.

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasele de sisteme și organe, conform terminologiei și frecvenței MedDRA și divizate în următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ până la $\leq 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ până la $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată în baza datelor disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: hipersensibilitate;

Rare: reacții de hipersensibilitate, de exemplu, bronhospasm, exantem, urticarie, prurit.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: hipopotasemie;

Foarte rare: hiperglicemie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, neliniște.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: dureri de cap, tremor;

Mai puțin frecvente: amețeli;

Foarte rare: disgeuzie.

Tulburări cardiace

Frecvente: palpitații;

Mai puțin frecvente: tahicardie;

Rare: aritmii, fibrilație atrială, extrasistole ventriculare, tahicardie supraventriculară;

Foarte rare: prelungirea intervalului QT, angină pectorală, edem periferic.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: bronhospasmul, iritația gâtului, inclusiv bronhospasmul paradoxal, exacerbarea astmului bronșic;

Cu frecvență necunoscută: tuse.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: eczemă

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: uscăciune în gură;

Rare: greață.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: crampe musculare, mialgii;

Tulburări vasculare

Foarte rare: variații ale tensiunii arteriale.

Investigații

Cu frecvență necunoscută: Marirea tensiunii arteriale (inclusiv hipertensiune)

Procentul pacienților cu exacerbări grave de astm în studiile clinice a fost mai mare pentru Forales decât pentru placebo, iar cel mai mare dezechilibru numeric a fost observat la copiii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Aceste reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu Forales după punerea pe piață.

Similar altor tratamente cu medicamente cu administrare inhalatorie, foarte rar poate să apară bronhospasm paradoxal.

Tratamentul cu beta₂-agoniști poate determina o creștere a nivelului insulinei, acizilor grași liberi, glicerinei și al cetonei în sânge. Excipientul lactoză conține cantități mici de proteine din lapte. Acestea pot provoca reacții alergice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite de a continua monitorizarea raportului dintre beneficiul și riscul medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9. Supradozaj

Simptome

Doze excesive de formoterol pot determina efecte caracteristice agoniștilor beta₂ adrenergici: greață, vărsături, cefalee, tremor, somnolență, palpitații, tahicardie, aritmii ventriculare, prelungirea intervalului QT, acidoză metabolică, hipokaliemie, hiperglicemie.

Tratament

În caz de supradozaj cu formoterol, se recomandă tratament suportiv și simptomatic. Cazurile grave trebuie spitalizate. Utilizarea blocanților beta-adrenergice cardioselective poate fi luată în considerare, dar numai cu maximă prudență deoarece utilizarea blocanților beta-adrenergice poate determina bronhospasm. Valorile kaliemiei trebuie monitorizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietățile farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agonist beta 2-adrenergic selectiv pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii

Codul ATC: R03AC13

Formoterol este un agonist beta 2-adrenergic selectiv care determină relaxarea musculaturii netede bronșice la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute de la inhalare și are o durată de acțiune de 12 ore după o doză unică.

La om, sa demonstrat că Forales este eficient în prevenirea bronhospasmului cauzat de efort fizic și metacolină.

A fost studiat efectul formoterol în tratamentul afecțiunilor asociate cu BPOC și s-a dovedit că acesta a dus la ameliorarea simptomelor și a funcției pulmonare cât și calității vieții.

Exacerbări severe ale astmului bronșic

Studiile clinice controlate placebo, cu durata de cel puțin 4 săptămâni de tratament cu Forales, au sugerat o incidență mai mare a exacerbărilor severe ale astmului bronșic la pacienții cărora li sa administrat Forales decât la cei cărora li sa administrat placebo, în special la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani.

	Placebo	Forales 12 μg bd	Forales 24 μg bd	Albuterol
Studiile clinice controlate placebo cu o durată de tratament de cel puțin 4 săptămâni.	0.3 %	0.9 % (Forales 10 - 12 μg bd)	1.9 %	
Date combinate din două studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, în grupuri paralele. Vârsta ≥ 12 ani n = 1095	0.7 % (2/277)	0.4 % (1/275)	3.3 % (9/271)	0.7 % (2/272)
Studiu multi-centru, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat cu placebo, de 16 săptămâni. Vârsta ≥ 12 ani n = 2085	0.2 % (1/514)	0.6 % (3/527) 0.2 % (1/517) Grup de tratament deschis - 12 μg bd plus până la două doze suplimentare pe zi	0.4 % (2/527)	
Studiu randomizat, controlat cu	0.0 %	4.7 %	6.4 %	

placebo, dublu-orb, de 52 de săptămâni. Vârsta 5-12 ani n = 518	(0/176)	(8/171)	(11/171)	
---	-----------	-----------	------------	--

Administrarea preparatului la copii cu vârsta de 5-12 ani cu astm bronșic

Siguranța administrării Forales de 12 micrograme de două ori pe zi comparativ cu Forales 24 micrograme de două ori pe zi și placebo a fost investigată într-un studiu clinic amplu, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, la 518 copii cu astm bronșic (cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani) din bronhodilatatoarele zilnice și tratamentul antiinflamator. Mai mulți copii au prezentat exacerbări grave de astm cărora li s-a administrat Forales 24 micrograme de două ori pe zi (11/171, 6,4%) sau Forales 12 micrograme de două ori pe zi (8/171, 4,7%) decât copiii cărora li s-a administrat placebo (0/176, 0,0%).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Forales prezintă 2 doze terapeutice de 12 până la 24 micrograme. Datele privind farmacocinetica plasmatică a formoterolului au fost colectate la voluntari sănătoși după inhalarea dozelor mai mari decât doza recomandată și la pacienții cu BPCO după inhalarea dozelor terapeutice. Excreția urinară a formoterolului nemodificat, utilizat ca măsură indirectă a expunerii sistemice, se corelează cu datele privind dispunerea medicamentului în plasmă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, calculat pentru urină și plasmă, este similar.

Absorbție

După inhalarea unei singure doze de 120 micrograme de fumarat de formoterol de către voluntari sănătoși, formoterolul a fost rapid absorbit în plasmă, atingând o concentrație maximă de 266 pmol / l în 5 minute de la inhalare. La pacienții cu BPOC tratați timp de 12 săptămâni cu fumarat de formoterol 12 sau 24 micrograme concentrațiile plasmatică ale formoterolului au variat între 11,5 și 25,7 pmol / l și 23,3 și respectiv 50,3 pmol / L la 10 minute, 2 ore și 6 ore după inhalare.

Studiile care investighează excreția cumulată a formoterolului și/sau a enantiomerilor (R, R) și (S, S) după inhalarea pulberii uscate (12-96 micrograme) sau a aerosolilor (12-96 micrograme) crește liniar cu doza administrată.

După 12 săptămâni administrarea de 12 micrograme sau 24 micrograme formoterol pulbere, excreția urinară a formoterolului nemodificat a crescut cu 63-73% la pacienții adulți cu astm, cu 19-38% la pacienții adulți cu BPOC și cu 18-84% la copii, sugerând o acumulare modestă și autolimitantă de formoterol în plasmă după administrarea repetată de dozare.

După cum s-a raportat pentru alte medicamente inhalate, este probabil că aproximativ 90% din formoterol administrat de la un inhalator va fi înghițit și apoi absorbit din tractul gastrointestinal. Aceasta înseamnă că caracteristicile farmacocinetice ale formulării orale se aplică în mare măsură și pulberii de inhalare. Când 80 micrograme de fumarat de formoterol marcat cu 3H a fost administrat pe cale orală la doi voluntari sănătoși, cel puțin 65% din medicament a fost absorbit.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 61-64% (34% în primul rând pentru albumină).

Nu există saturație a situsurilor de legare în intervalul de concentrație determinat de dozele terapeutice.

Biotransformare

Formoterol este metabolizat în proporție mare, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolic. Metabolitul glucuroconjugat este inactiv. A doua cale majoră de metabolizare implică O-demetilarea urmată de conjugarea grupării 2'-hidroxil fenolic. Izoenzimele multiple catalizează glucuronidarea formoterolului (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 și 2B15). În procesul de O-demetilare a formoterol sunt implicate

izoenzimele (CYP2D6, 2C19, 2C9 și 2A6). Formoterol nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la concentrații terapeutice relevante. Cinetica formoterolului este similară după administrarea unică și repetată, ceea ce nu indică auto-inducerea sau inhibarea metabolismului.

Eliminare

La pacienții cu astm bronșic și BPOC tratați timp de 12 săptămâni cu 12 sau 24 micrograme fumarat de formoterol, în medie, 10% și respective 7% din doză a fost eliminată sub formă de formoterol nemodificat. La copiii cu astm, aproximativ 6% din doză a fost eliminată în urină sub formă de formoterol nemodificat. Enantiomerii (R,R)- și (S,S)- reprezintă aproximativ 40% și, respectiv 60% din medicamentul nemodificat eliminat prin urină.

La administrarea orală a unei singure doze de 3H-formoterol, 59-62% din doză a fost excretată în urină și 32-34% în fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml / min.

După inhalare, datele clinice ale formoterolului de formoterol și ale ratelor de excreție urinară la voluntari sănătoși indică o eliminare bifazică, timpul de înjumătățire plasmatică definit ai enantiomerilor (R, R) și (S, S) fiind de 13,9 și, respectiv, 12,3 ore.

Aproximativ 6,4-8% din doză a fost recuperată în urină ca formoterol nemodificat, cu enantiomerii (R, R) și (S, S) contribuind cu 40% respectiv cu 60%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenza

Au fost efectuate teste de mutagenitate. Nu s-au constatat efecte genotoxice în niciunul dintre testele *in vitro* sau *in vivo* efectuate.

Carcinogeneza

Studiile pe doi ani efectuate la șobolani și șoareci nu au arătat nici un potențial carcinogen.

Șoarecii masculi tratați la doze foarte mari au prezentat o incidență ușor mai mare a tumorilor celulare benigne subcapsulare suprarenale, care sunt considerate ca reflectă modificările în procesul de îmbătrânire fiziologică.

Două studii la șobolani, în care s-au administrat diferite doze de formoterol, au arătat o creștere a numărului de leiomiome mesovariene.

Apariția neoplasmelor benigne sunt în mod tipic asociate cu tratamentul pe termen lung al șobolanilor cu doze mari de medicamente β 2-adrenergice. S-au observat, de asemenea, incidențe crescute ale chisturilor ovariene și ale tumorilor benigne de granuloză / celule theca; agonistii beta sunt cunoscuți ca având efecte asupra ovarului la șobolani. Pe baza acestor constatări și a absenței unui potențial mutagen, se concluzionează că utilizarea formoterolului în doze terapeutice nu prezintă un risc carcinogen.

Afectarea fertilității

Testele pe animale nu au arătat efecte teratogene. A fost studiat efectul Formoterolului asupra fertilității și a performanței reproductive generale la șobolani masculi și femele. Studiile de reproducere efectuate la șobolani nu au evidențiat nici o afectare a fertilității sau efect asupra dezvoltării embrionare timpurii la administrarea dozelor pe cale orală de până la 3 mg / kg (aproximativ 1200 de ori mai mari decât doza zilnică recomandată de pulbere de inhalat). După administrarea orală, formoterolul a fost excretat în laptele de șobolani care alăptează.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,

Hidroxipropilmetilceluloza.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se lăsa la vererea și îndemâna copiilor!

A se păstra la temperaturi sub 25° C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsule cu pulbere pentru inhalat.

Câte 10 capsule în blister a câte 6 blistere din Al/PVC, plasate împreună cu dispozitivul de inhalat în cutie de carton însoțite de prospectul pentru pacient.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

World Medicine Ilac San.ve Tic.A.Ş., Turcia

15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad, No.50, Guneşli, Bagcilar, Istanbul

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

24688

9. DATA AUTORIZĂRII

03.07.2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>