МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЗЕНХЕЙЛ®

Регистрационный номер: ЛП-001907

Торговое наименование: Зенхейл®

Международное непатентованное или группировочное наименование: мометазон + формотерол

Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированный

Состав

1 доза аэрозоля содержит:

Дозировка 50 мкг + 5 мкг/доза

Действующие вещества:

Мометазона фуроат безводный 0,050 мг*, формотерола фумарата дигидрат 0,005 мг**

Вспомогательные вещества:

Этанол 1,2526 мг, олеиновая кислота 0,0035 мг, гептафторпропан 68,2676 мг

Дозировка 100 мкг + 5 мкг/доза

Действующие вещества:

Мометазона фуроат безводный 0,100 мг***, формотерола фумарата дигидрат 0,005 мг**

Вспомогательные вещества:

Этанол 1,2526 мг, олеиновая кислота 0,0035 мг, гептафторпропан 68,2071 мг

Дозировка 200 мкг + 5 мкг/доза

Действующие вещества:

Мометазона фуроат безводный 0,200 мг****, формотерола фумарата дигидрат 0,005 мг**

Вспомогательные вещества:

Этанол 1,2526 мг, олеиновая кислота 0,0035 мг, гептафторпропан 68,0861 мг

* указано номинальное количество, фактическое количество составляет 0,0605 мг для компенсации потерь при проведении ингаляции.

** указано номинальное количество, фактическое количество составляет 0,0061 мг для компенсации потерь при проведении ингаляции.

*** указано номинальное количество, фактическое количество составляет 0,1210 мг для компенсации потерь при проведении ингаляции.

**** указано номинальное количество, фактическое количество составляет 0,2420 мг для

123872

компенсации потерь при проведении ингаляции.

Описание

Суспензия от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: бронходилатирующее средство комбинированное: β_2-адреномиметик селективный + глюкокортикостероид местный

Код АТХ: R03AK09

Фармакологические свойства

Механизм действия

Мометазона фуроат

Мометазона фуроат – глюкокортикостероид (ГКС), обладающий местным противовоспалительным действием.

ГКС, такие как мометазона фуроат, реализуют свой противовоспалительный эффект через рецепторы глюкокортикостероидов (ГКР). После присоединения ГКС гетерокомплекс ГКР диссоциирует, и активированная лигандом часть переходит из цитоплазмы в ядро, где усиливает экспрессию противовоспалительных генов, присоединяясь к специальным участкам ДНК, так называемым «элементам ответа на ГКС». В то же время считается, что основным путем реализации противовоспалительной активности является подавление транскрипции генов. В этом случае активированный ГКР взаимодействует с факторами транскрипции аполипопротеином 1 (АП1) или ядерным фактором каппа В (ЯФ-кВ) для уменьшения экспрессии генов. Помимо этого, глюкокортикостероиды усиливают экспрессию гена, ответственного за синтез ингибитора ЯФ-кВ.

Формотерола фумарат

Формотерол является сильным селективным агонистом бета-2-адренергических рецепторов. В среднем бронходилатирующий эффект у пациентов с обратимой бронхообструкцией длится 12 ч. Формотерол ингибирует высвобождение гистамина и лейкотриенов в ткани легкого. В доклинических исследованиях были показаны некоторые противовоспалительные свойства, такие как ингибирование развития отека и накопления клеток воспаления.

Фармакодинамика

Мометазона фуроат

Афинность связывания препарата с ГКР соответствует функциональной активности. Мометазона фуроат с высокой аффинностью связывается с ГКР, что приводит к

123872

выраженному ингибирующему эффекту по снижению синтеза и высвобождению воспалительных медиаторов и цитокинов клеток.

Мометазона фуроат в значительной степени ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов. В культуре клеток мометазона фуроат выраженно ингибирует синтез и высвобождение ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6 и ФНОα и является мощным ингибитором продукции Th2 цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-5 в человеческих CD4+ Т-клетках. В смеси лейкоцитов пациентов с атопией мометазона фуроат ингибировал продукцию лейкотриенов с большей активностью, чем беклометазона дипропионат.

При исследовании на доклинических моделях мометазона фуроат уменьшал накопление клеток воспаления (в том числе эозинофилов), внедрялся в стенки верхних и нижних дыхательных путей, а также улучшал функцию легких после провокационного теста. Также мометазона фуроат снижал количество лимфоцитов и концентрацию мРНК проаллергенных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5.

Формотерола фумарат

Исследования *in vitro* на трахее морской свинки продемонстрировали, что препарат в виде рацемической смеси или отдельно в виде (R,R)- или (S,S)-энантиомеров представляет собой высокоселективный агонист бета-2-адренорецепторов. Активность (S,S)-энантиомера от 800 до 1000 раз меньше, чем у (R,R)-энантиомера. (S,S)-энантиомер не препятствует воздействию (R,R)-энантиомера на гладкие мышцы трахеи. Таким образом, было показано отсутствие фармакологического обоснования для предпочтительного применения одного из энантиомеров вместо рацемической смеси.

Фармакокинетика

В перекрестном исследовании с однократным применением препарата не было получено никаких сведений, подтверждающих наличие фармакокинетических взаимодействий между мометазона фуроатом и формотеролом, входящими в состав препарата Зенхейл®.

Всасывание и биодоступность

Мометазона фуроат

После ингаляции одной или нескольких доз препарата (от 200 до 800 мкг) мометазона фуроат быстро всасывается, постепенно переходя в фазу пролонгированного всасывания. Среднее значение T_{max} составляет от 0,5 до 4 ч. Экспозиция мометазона фуроата возрастает с увеличением ингалируемой дозы. Мометазона фуроат быстро выводится из плазмы, средняя скорость около 12,5 мл/мин/кг независимо от дозы. Эффективный период полувыведения t½ составляет 25 ч. Данные по экспозиции мометазона на стадии равновесной концентрации при ингаляционном применении и при однократном внутривенном введении препарата Зенхейл®, полученные при разных исследованиях,

123872

показывают, что абсолютная биодоступность составляет около 14% у здоровых добровольцев и от 5 до 7% у пациентов с бронхиальной астмой.

Формотерола фумарат

После приема препарата формотерол быстро всасывается, среднее значение составляет от 0,17 до 1,97 ч. Экспозиция формотерола в диапазоне доз от 10 до 40 мкг формотерола, содержащегося в препарате Зенхейл®, прямо пропорциональна дозе. Среднее значение $t_{1/2}$ в плазме составляет 9,1 ч.

Распределение

Мометазона фуроат

После внутривенного болюсного введения среднее значение объема распределения (V_d) на стадии равновесной концентрации составляет 152 л. Исследования *in vitro* показали высокое связывание мометазона с белками (от 98 до 99%) в диапазоне концентраций от 5 до 500 нг/мл.

Формотерола фумарат

Связывание формотерола с белками плазмы составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки – 34%.

Метаболизм

Мометазона фуроат

Основных метаболитов мометазона фуроата не выявлено. Часть мометазона фуроата, проглоченная во время ингаляции, всасывается в желудочно-кишечном тракте и подвергается метаболизму с образованием большого количества метаболитов. В микросомах гепатоцитов мометазона фуроат метаболизируется с образованием большого количества метаболитов, в том числе 6-бета-гидроксимометазона фуроата, который образуется под действием изофермента цитохрома P450 3A4.

Формотерола фумарат

Формотерола фумарат первично элиминируется путем метаболизма с прямой глюкуронизацией, которая является основным путем биотрансформации. Другим путем является *O*-деметилирование с последующей глюкуронизацией. Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию с сульфатами и деформилирование с последующей конъюгацией с сульфатами. Многие изоферменты катализируют глюкуронизацию (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и *O*-деметилирование (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) формотерола, что позволяет предположить низкую вероятность лекарственных взаимодействий, связанных с ингибированием специфического изофермента, участвующего в метаболизме формотерола. В терапевтических концентрациях препарат не влияет на изоферменты системы цитохрома P450.

123872

Выведение

Мометазона фуроат

Меченый препарат, введенный ингаляционно, в основном выводится кишечником (74%) и в меньшей степени почками (8%).

Формотерола фумарат

После перорального приема 80 мкг меченого формотерола фумарата двумя здоровыми добровольцами было установлено, что в течение 104 ч от 59 до 62% препарата выводится почками, от 32 до 34% – кишечником. После ингаляционного введения препарата Зенхейл® почечный клиренс формотерола составил 217 мл/мин. После однократной ингаляции от 10 до 40 мкг формотерола в составе препарата Зенхейл® почками выводится примерно от 6,2 до 6,8% формотерола в неизмененном виде.

Показания к применению

Препарат Зенхейл® показан в качестве препарата для постоянного применения для поддерживающей терапии бронхиальной астмы, в том числе для уменьшения тяжести обострений бронхиальной астмы у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет.

Препарат Зенхейл® показан пациентам:

- которым не удается контролировать течение заболевания, применяя только ингаляционные глюкокортикостероиды и ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия для облегчения симптомов астмы (в режиме «по потребности»);
- тяжесть заболевания у которых требует начала терапии двумя видами поддерживающей терапии.

Препарат Зенхейл® также может быть назначен пациентам, у которых заболевание адекватно контролируется с помощью применения ингаляционных глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов длительного действия.

Противопоказания

- Наличие гиперчувствительности к мометазона фуроату, формотерола фумарату или другим компонентам препарата.
- Детский возраст до 12 лет.

С осторожностью

Препарат Зенхейл® необходимо применять с осторожностью при наличии у пациентов следующих заболеваний/факторов риска (см. раздел «Особые указания» для дополнительной информации):

123872

- активная или латентная туберкулезная инфекция дыхательных путей;
- нелеченные грибковые, бактериальные, системные вирусные инфекции или простой герпес с поражением глаз;
- ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма (особенно атриовентрикулярная блокада III степени), выраженная декомпенсация сердечной деятельности, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, артериальная гипертензия тяжелой степени, аневризма, феохромоцитома, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тиреотоксикоз, удлиненный интервал QT (QT скорректированный > 0,44 секунд);
- переход с системной терапии глюкокортикостероидами на терапию препаратом Зенхейл®.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Должным образом контролируемых исследований применения препарата Зенхейл® у беременных женщин не проводили. Доклинические исследования мометазона выявили его токсичность в отношении репродуктивной системы, аналогичную таковой для всей группы глюкокортикостероидов, однако потенциальный риск для людей неизвестен. Препарат Зенхейл® не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери значительно превосходит потенциальный риск для плода.

Все новорожденные, чьи матери принимали глюкокортикостероиды во время беременности, должны быть тщательно обследованы на наличие гипофункции надпочечников.

Формотерол, как и другие агонисты бета-2-адренергических рецепторов, может подавлять родовую деятельность за счет релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки.

Кормление грудью

Должным образом контролируемых исследований применения препарата Зенхейл® у кормящих матерей не проводили. Установлено, что формотерол выделяется с молоком у крыс; глюкокортикостероиды выделяются с молоком у человека. Основываясь на данных для каждого действующего вещества, решение об отмене или продолжении лечения должно приниматься индивидуально с учетом пользы от кормления грудью для ребенка и применения препарата Зенхейл® для матери.

123872

Дети

Дети младше 12 лет: безопасность и эффективность препарата Зенхейл® при применении у детей младше 12 лет не установлена.

Способ применения и дозы

Препарат Зенхейл® следует применять в виде ингаляции по две дозы два раза в день (утром и вечером).

При подборе начальной дозировки препарата Зенхейл® следует принять во внимание степень тяжести заболевания пациента, основываясь на ранее применявшейся терапии бронхиальной астмы, в том числе на дозировке ингаляционных кортикостероидов, а также текущий контроль пациентом симптомов бронхиальной астмы и риск последующего обострения.

Рекомендуемые дозы для лечения препаратом Зенхейл®, основанные на ранее применявшейся терапии, для пациентов, у которых бронхиальная астма адекватно контролируется, приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Рекомендованные дозы препарата Зенхейл®

Ранее применявшаяся терапия	**Рекомендованная доза**	**Максимальная рекомендованная суточная доза**
Низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов	Зенхейл® 50 мкг + 5 мкг/доза Две ингаляции два раза в день	200 мкг + 20 мкг
Средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов	Зенхейл® 100 мкг + 5 мкг/доза Две ингаляции два раза в день	400 мкг + 20 мкг
Высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов	Зенхейл® 200 мкг + 5 мкг/доза Две ингаляции два раза в день	800 мкг + 20 мкг

Для пациентов, ранее не получавших ингаляционные глюкокортикостероиды, но тяжесть состояния которых требует назначения двухкомпонентной поддерживающей терапии, стартовая доза препарата зависит от степени тяжести бронхиальной астмы и может составлять 50 мкг + 5 мкг/доза, 100 мкг + 5 мкг/доза или 200 мкг + 5 мкг/доза, по две ингаляции два раза в день.

Для пациентов в возрасте 12 лет и старше максимальная рекомендованная суточная доза составляет 2 ингаляции препарата 200 мкг + 5 мкг/доза 2 раза в день. При возникновении симптомов бронхиальной астмы между приемами препарата следует использовать ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия для немедленного облегчения симптомов.

Пациенты должны регулярно проходить осмотр у врача.

123872

Если предыдущий эффективный режим дозирования препарата Зенхейл® не обеспечивает адекватный контроль бронхиальной астмы, следует пересмотреть режим лечения и рассмотреть дополнительные терапевтические меры, например, замена текущей дозировки препарата Зенхейл® на более высокую, добавление дополнительного ингаляционного кортикостероида или назначение пероральных кортикостероидов.

После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы рекомендуется титровать дозу препарата до минимальной эффективной.

Рекомендации по проведению ингаляции

Комплектация препарата

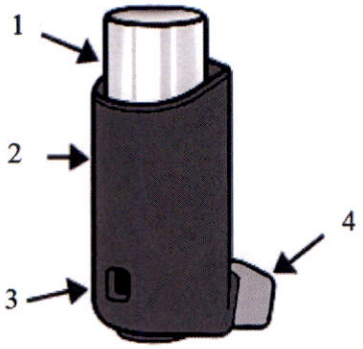


Рисунок 1.

1. Баллон
2. Актуатор
3. Счетчик доз
4. Мундштук и крышка актуатора

Ингалятор поставляется со счетчиком доз, расположенном на пластиковом актуаторе. Счетчик доз показывает число оставшихся доз препарата. Счетчик доз до начала использования препарата показывает число «124». Каждый раз после нажатия на баллон доза препарата высвобождается, и число на счетчике уменьшается на 1. Счетчик доз прекратит отсчитывать дозы при достижении числа «0».

Не следует извлекать баллон из актуатора, так как

- возможно введение неправильной дозы препарата,
- возможно нарушение работы счетчика доз,
- при повторной установке баллона в актуатор возможно высвобождение одной дозы препарата, при этом число на счетчике уменьшится на 1.

Баллон препарата Зенхейл® следует применять только с актуатором, поставляемым вместе с препаратом. Части ингалятора препарата Зенхейл® не следует применять с частями устройств других ингаляционных лекарственных препаратов.

123872

Очистка мундштука

Мундштук следует чистить, используя сухую ткань после каждых 7 дней использования.

Инструкция по рутинной очистке:

- Снимают крышку с актуатора. Протирают наружную и внутреннюю поверхность мундштука, используя сухую чистую безворсовую ткань или салфетку. **Не мойте и не помещайте любые части ингалятора в воду.** Надевают крышку на актуатор.
- Не снимайте баллон с актуатора.
- Не разбирайте актуатор, используя острые предметы, например, булавку.

Проведение предварительных ингаляций

Перед проведением ингаляций следует снять крышку с актуатора (см. рисунок 2). Следует проверить мундштук на отсутствие посторонних загрязнений и убедиться, что баллон полностью вставлен в актуатор.

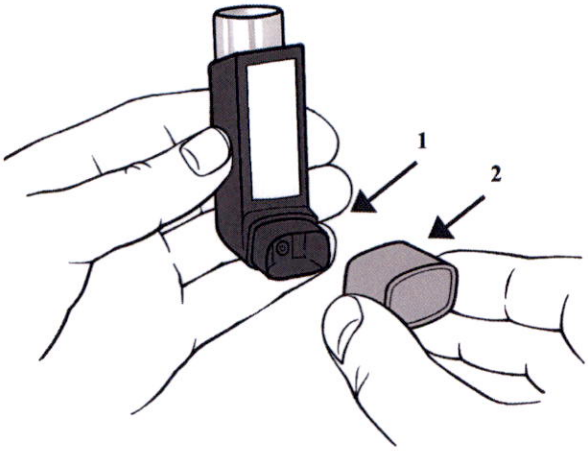


Рисунок 2.

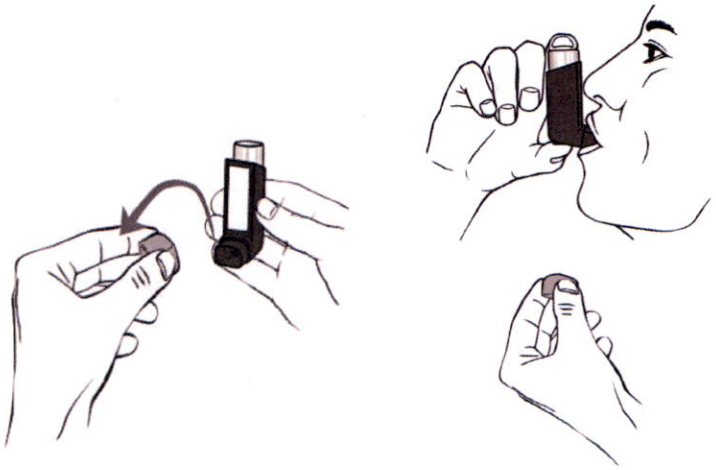
1. Мундштук
2. Крышка актуатора

Перед началом использования нового баллона препарата Зенхейл® пациенту следует произвести в вертикальном положении ингалятора 4 предварительные ингаляции в воздух (в сторону от лица), каждый раз встряхивая баллон. После проведения предварительных ингаляций на счетчике будет указано число «120».

Если баллон не использовался 5 и более дней подряд, следует повторить эту процедуру.

Проведение ингаляций

123872



Рисунки 3 и 4.

Препарат Зенхейл® применяется только путем ингаляции через рот.

- **Перед проведением ингаляции снимают крышку с актуатора** (см. рисунок 3). Следует проверить мундштук на отсутствие посторонних загрязнений и убедиться, что баллон полностью вставлен в актуатор.
- Хорошо встряхивают баллон перед каждой ингаляцией.
- Как можно глубже выдыхают через рот, выдыхая как можно больше воздуха из легких. Помещают мундштук в рот и, держа актуатор баллоном вверх, крепко обхватывают мундштук губами (см. рисунок 4).
- Начинают медленно вдыхать через рот, во время вдоха пальцем сильно нажимают на баллон, пока он не прекратит движение в актуаторе. Убирают палец с баллона.
- После прекращения вдоха задерживают дыхание до 10 секунд, или насколько возможно. Вынимают мундштук изо рта и выдыхают через нос, при этом держа рот закрытым.
- Вторую ингаляцию следует проводить не раньше, чем через 30 секунд после первой ингаляции.
- Снова хорошо встряхивают баллон и повторяют вышеуказанную инструкцию для проведения второй ингаляции препарата Зенхейл®.

После применения препарата Зенхейл®

- Сразу после проведения ингаляций надевают крышку на актуатор (см. рисунок 5).

123872

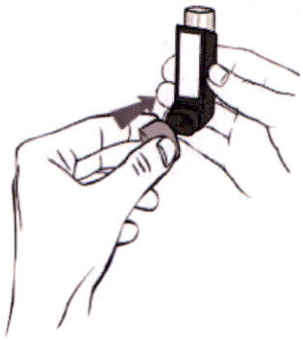


Рисунок 5.

- После каждого применения препарата пациентам следует прополоскать ротовую полость водой и выплюнуть содержимое, не проглатывая.

Когда следует заменить препарат Зенхейл®

Очень важно следить за количеством ингаляций, оставшихся в ингаляторе препарата Зенхейл®, которые отображаются на счетчике доз. Когда счетчик доз покажет число «20», необходимо повторно получить препарат по рецепту или обратиться к врачу при необходимости получения нового рецепта на препарат Зенхейл®.

Следует выбросить препарат, когда счетчик доз покажет «0», несмотря на то, что баллон может казаться не пустым и продолжать работать. Если продолжить его использование, количество лекарственного вещества, высвобождаемого при ингаляции, будет неверным. Не следует пытаться изменить число на актуаторе или пытаться снять счетчик доз.

Побочное действие

Данные клинических исследований

Побочные эффекты, которые наблюдались во время проведения клинических исследований применения препарата Зенхейл® у пациентов с бронхиальной астмой, приведены в таблице в зависимости от частоты их возникновения: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100, < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000, < 1/100); *редко* (≥ 1/10000, < 1/1000).

Таблица 2. Нежелательные явления, которые наблюдались в ходе клинических исследований препарата Зенхейл®

Класс система/орган	Побочный эффект	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	кандидоз ротовой полости фарингит	часто нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями:	

123872

ЛП 001907-300120

	бронхоспазм атопический дерматит крапивница	редко редко нечасто
Нарушения психики	бессонница нервозность	нечасто редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль тремор, головокружение	часто нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	поражения хрусталика* повышение внутриглазного давления	нечасто редко
Нарушения со стороны сердца	тахикардия, ощущение сердцебиения	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	дисфония боли в ротоглотке, раздражение глотки	часто нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, сухость во рту	нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	мышечные спазмы	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	удлинение интервала QT	редко

* Определяли как изменение ≥ 1 балла по системе классификации помутнения хрусталика, версия III (LOCS III). Ни одного случая развития задней субкапсулярной катаракты зарегистрировано не было.

В ходе 26-недельного рандомизированного двойного слепого пострегистрационного клинического исследования с участием 11729 пациентов в возрасте от 12 лет и старше, получавших по крайней мере одну дозу препарата Зенхейл® (100 мкг + 5 мкг или 200 мкг + 5 мкг) или монотерапию мометазона фуроатом (100 мкг или 200 мкг), было показано, что результаты по безопасности в целом сопоставимы с результатами, ранее полученными в ходе клинических исследований; новых сообщений по безопасности не выявлено. Все случаи госпитализации, интубации и смертельных исходов в целом были сопоставимы в группах лечения (Таблица 3). В обеих группах лечения не было интубаций (эндотрахеальных) и смертельных исходов, связанных с бронхиальной астмой. Суммарная частота возникновения серьезных нежелательных явлений была низкой (2,3%) и сопоставимой между группами лечения. Частота возникновения всех серьезных нежелательных явлений составила <1%. Количество случаев прекращения лечения вследствие нежелательных явлений или обострения бронхиальной астмы было низким и сопоставимым между группами лечения: 186 (1,6%) и 155 (1,3%) пациентов, соответственно.

123872

Таблица 3. Обобщенные данные по безопасности препарата Зенхейл® в сравнении с монотерапией мометазона фуроатом

Сообщения по безопасности	**Зенхейл® n=5868**	**Мометазона фуроат n=5861**	**Всего n=11729**
Все случаи госпитализации	143	147	290
Все случаи интубации	24	32	56
Все случаи смертельных исходов	5	4	9

Пациенты в возрасте 12-17 лет

Безопасность и эффективность препарата Зенхейл® были установлены в ходе 5 клинических исследований продолжительностью до 52 недель с участием 151 пациентов в возрасте 12-17 лет. Было показано, что данные по эффективности и безопасности, полученные для пациентов в данной возрастной группе, сопоставимы с данными, полученными для пациентов в возрасте 18 лет и старше. Кроме того, в 26-недельном пострегистрационном клиническом исследовании с участием 5868 пациентов, получавших лечение препаратом Зенхейл®, были продемонстрированы аналогичные результаты по безопасности и эффективности, полученные для 491 пациентов подросткового возраста (в возрасте от 12 до 17 лет), в сравнении с результатами, полученными для 4578 взрослых (в возрасте от 18 до 64 лет включительно) и 799 пожилых пациентов (в возрасте ≥65 лет), получавших лечение препаратом Зенхейл®.

Пожилые пациенты в возрасте ≥65 лет

Безопасность и эффективность препарата Зенхейл® была установлена в ходе 5 клинических исследований продолжительностью до 52 недель с участием 118 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Было показано, что данные по эффективности и безопасности, полученные для пациентов в данной возрастной группе, сопоставимы с результатами, полученными для пациентов в возрасте 18 лет и старше. Кроме того, в 26-недельном пострегистрационном клиническом исследовании с участием 5868 пациентов, получавших лечение препаратом Зенхейл®, были продемонстрированы аналогичные результаты по безопасности и эффективности, полученные для 799 пожилых пациентов (в возрасте ≥65 лет), в сравнении с результатами, полученными для 4578 взрослых (в возрасте от 18 до 64 лет включительно) и 491 пациентов подросткового возраста (в возрасте от 12 до 17 лет), получавших лечение препаратом Зенхейл®.

Дополнительные побочные эффекты

Тревожность, возбуждение, миалгия, экзантема, искажение вкусовых ощущений,

123872

периферические отеки, парадоксальный бронхоспазм, диспепсия, повышение массы тела; системные побочные эффекты: угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка роста у детей и подростков, деминерализация костей, стероидный диабет.

Данные пострегистрационного периода применения

Во время пострегистрационного применения препарата Зенхейл® или ингаляционных препаратов, содержащих мометазона фуроат или формотерола фумарат, наблюдались следующие побочные эффекты: гипокалиемия, гипергликемия, стенокардия, сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахиаритмия), реакции гиперчувствительности (например, сыпь, ангионевротический отек или анафилактические реакции), ухудшение симптомов бронхиальной астмы (например, кашель, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм) и нечеткое зрение.

Передозировка

В связи с тем, что препарат Зенхейл® содержит мометазона фуроат и формотерола фумарат, риски, связанные с передозировкой каждого действующего вещества и описанные ниже, применимы и для препарата Зенхейл®.

Симптомы

Мометазона фуроат

Передозировка глюкокортикостероидами при ингаляции или приеме внутрь может привести к подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Формотерола фумарат

Передозировка может привести к развитию симптомов, характерных для агонистов бета-2-адренергических рецепторов: тошнота, рвота, головная боль, тремор, вялость, ощущение сердцебиения, тахикардия, желудочковая аритмия, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, повышение артериального давления.

Лечение

Показана симптоматическая и поддерживающая терапия, в серьезных случаях пациент должен быть госпитализирован. В некоторых случаях может быть рассмотрено применение кардиоселективных β-адреноблокаторов, но только под наблюдением врача и с большой осторожностью, так как использование препаратов β-адреноблокаторов может вызвать бронхоспазм. Также необходим мониторинг функции надпочечников как часть терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В рамках клинических исследований применение препарата Зенхейл® совместно с другими

123872

лекарственными препаратами, такими как бета-2-агонисты короткого действия и интраназальные глюкокортикостероиды, не приводило к увеличению частоты нежелательных явлений.

Специальных исследований лекарственных взаимодействий препарата Зенхейл® не проводилось. Предполагается, что перечень лекарственных взаимодействий для данного комбинированного препарата будет представлять собой суммарный список взаимодействий, известных для каждого из его действующих веществ.

Взаимодействие с сильными ингибиторами CYP3A4

Совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, ритонавиром, лекарственными препаратами, содержащими кобицистат) может приводить к увеличению концентрации глюкокортикостероидов в плазме крови и, возможно, к увеличению риска возникновения системных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии. Следует оценить преимущества совместного назначения препарата Зенхейл® с сильными ингибиторами CYP3A4 и потенциальный риск развития системных побочных эффектов глюкокортикостероидов. В случае совместного применения препаратов требуется мониторинг состояния пациентов на предмет развития системных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии.

Адренергические препараты

Одновременное применение с симпатомиметиками может увеличить частоту возникновения побочных эффектов формотерола.

Производные ксантина и диуретики

Одновременное применение с производными ксантина или с не калийсберегающими диуретиками может усиливать гипокалиемический эффект бета-2-агонистов (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты и препараты, удлиняющие интервал QT

Формотерол, как и другие бета-2-агонисты, следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, терфенадин, астемизол, макролиды, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или любые препараты, удлиняющие интервал QT, так как перечисленные препараты могут усилить адренергический эффект препарата Зенхейл® на сердечно-сосудистую систему. Препараты, удлиняющие интервал QT, повышают риск развития желудочковой аритмии (см. раздел «Особые указания»).

Антагонисты β-адренергических рецепторов

123872

β-адреноблокаторы могут ослаблять эффект или полностью блокировать эффект формотерола. Поэтому препараты этих групп (в том числе и глазные капли) не следует назначать одновременно, за исключением случаев, когда для этого есть неоспоримые основания.

Галогенпроизводные углеводородов

Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов при сопутствующем применении анестезии галогенпроизводными углеводородов.

Особые указания

Пациенты должны быть обучены врачом или медицинским персоналом правилам пользования препаратом.

Препарат Зенхейл® рекомендуется назначать только тем пациентам, у которых заболевание не поддается адекватному контролю при применении ингаляционных глюкокортикостероидов, или когда тяжесть заболевания требует одновременного применения ингаляционных глюкокортикостероидов и селективных бета-2-адренергических агонистов длительного действия. Необходимо регулярно оценивать состояние пациента, и при достижении и поддержании контроля бронхиальной астмы, следует отменить препарат Зенхейл® и продолжить поддерживающее лечение противоастматическими препаратами, в частности ингаляционными глюкокортикостероидами.

Обострение течения заболевания

На фоне применения препарата Зенхейл® могут развиться серьезные побочные эффекты и осложнения, связанные с бронхиальной астмой. Пациентам не следует прерывать курс лечения, однако в случае отсутствия контроля заболевания или усиления симптомов следует немедленно обратиться к врачу.

В ходе 26-недельного рандомизированного двойного слепого пострегистрационного клинического исследования с участием 11729 пациентов в возрасте от 12 лет и старше, в группах, получавших препарат Зенхейл® или монотерапию мометазона фуроатом, не было выявлено интубаций или смертельных исходов, связанных с бронхиальной астмой. Препарат Зенхейл® также значительно снижает риск обострения бронхиальной астмы по сравнению с монотерапией мометазона фуроатом.

Не следует начинать лечение препаратом Зенхейл® у пациентов при резком нарастании симптомов бронхиальной астмы, а также при жизнеугрожающих обострениях. Применение препарата Зенхейл® не исследовалось у пациентов со стремительно наступающими обострениями бронхиальной астмы.

123872

Врач должен пересмотреть терапию бронхиальной астмы, если симптомы бронхиальной астмы персистируют, если для достижения контроля заболевания требуется постоянное увеличение дозы препарата, если бронходилататоры более не купируют приступы бронхиальной астмы или если снижается пиковая скорость выдоха, поскольку эти признаки обычно свидетельствуют об ухудшении течения бронхиальной астмы. В вышеперечисленных случаях следует рассмотреть возможность использования дополнительной глюкокортикостероидной терапии.

Приступы бронхиальной астмы

Препарат Зенхейл® не является препаратом для быстрого купирования бронхоспазма или каких-либо других проявлений приступа бронхиальной астмы. В случае приступа следует применять бета-2-агонисты короткого действия. Рекомендуется, чтобы бета-2-агонисты короткого действия были доступны в любое время. Пациент должен быть проинформирован о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае ухудшения течения бронхиальной астмы.

Передозировка препаратом Зенхейл® и его применение с другими бета-2-агонистами длительного действия

Препарат Зенхейл® не следует применять в комбинации с другими бета-2-агонистами длительного действия.

Для терапии бронхиальной астмы доза препарата Зенхейл® должна подбираться индивидуально для каждого пациента. Доза должна быть минимальной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Доза также не должна превышать максимальную рекомендованную дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»). Сведения, подтверждающие увеличение эффективности препарата при повышении его дозы выше рекомендованной, отсутствуют.

Кандидоз ротоглотки

Во время проведения клинических исследований препарата Зенхейл® у некоторых пациентов было отмечено развитие кандидоза ротоглотки, связанное с приемом глюкокортикостероидов. Такого рода осложнение, как правило, требует специального курса лечения противогрибковыми препаратами, а в некоторых случаях и отмены препарата. Пациенту следует посоветовать полоскание рта после применения препарата.

Пациентам рекомендуется после применения препарата Зенхейл® прополоскать ротовую полость водой и выплюнуть содержимое, не проглатывая.

Иммунодепрессия

Препарат Зенхейл® следует применять с осторожностью у пациентов с активной или латентной туберкулезной инфекцией, а также у пациентов с нелеченными грибковыми,

123872

бактериальными, системными вирусными заболеваниями или простым герпесом с поражением глаз.

Пациентов, особенно детей, получающих терапию глюкокортикостероидами или другими иммунодепрессантами, следует предупредить о возможной опасности контакта с больными некоторыми инфекционными заболеваниями (например, ветряной оспой или корью), а также о необходимости обращения к врачу, в случае если такой контакт произойдет.

Переход с системной терапии глюкокортикостероидами

Пациенты, которых переводят с системной терапии глюкокортикостероидами на ингаляционную терапию препаратом Зенхейл®, требуют тщательного наблюдения, поскольку были описаны случаи смерти вследствие надпочечниковой недостаточности при переходе пациентов с системной терапии ГКС на ингаляционные ГКС, характеризующиеся меньшей биодоступностью. После отмены глюкокортикостероидов системного действия требуется несколько месяцев для нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Стрессовые ситуации, такие как травмы, операции, инфекционные заболевания или приступы бронхиальной астмы, могут потребовать назначения короткого курса заместительной терапии системными глюкокортикостероидами, которые впоследствии будет необходимо отменить, постепенно снижая их дозу по мере исчезновения симптомов. Таким пациентам рекомендуется всегда иметь при себе запас глюкокортикостероидов и информационную карточку, в которой указано, что пациенту в стрессовых ситуациях необходим прием глюкокортикостероидов перорально, с указанием рекомендованных доз. Также этой группе пациентов рекомендован периодический контроль функции коры надпочечников, в частности, измерение уровня кортизола в плазме в утренние часы.

Перевод пациентов с системной терапии глюкокортикостероидами на препарат Зенхейл® может привести к проявлению ранее существовавших симптомов некоторых аллергических заболеваний, которые были скрыты на фоне предшествующей системной глюкокортикостероидной терапии. В таких случаях показано симптоматическое лечение.

Системный эффект глюкокортикостероидов

Системный эффект от ингаляционного применения глюкокортикостероидов может проявляться, в частности, при долгосрочном применении препарата в высоких дозах. Однако вероятность его возникновения гораздо ниже, чем при пероральном приеме глюкокортикостероидов. Среди потенциальных системных эффектов выделяют подавление функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому. Важно титрование доз препарата Зенхейл®

123872

до минимальной эффективной дозы, при которой будет поддерживаться эффективный контроль бронхиальной астмы.

Случаи развития катаракты и глаукомы на фоне приема мометазона фуроата описываются редко.

При системном и местном (включая интраназальное, ингаляционное и внутриглазное) применении ГКС могут возникнуть нарушения зрения. Если у пациента присутствуют такие симптомы, как нечеткое зрение или другие нарушения зрения, необходимо рекомендовать пациенту обратиться к офтальмологу для выявления возможных причин нарушений зрения, включающих катаракту, глаукому или редкие заболевания, например, центральную серозную хориоретинопатию (ЦСХ), которые наблюдались в ряде случаев при системном и местном применении ГКС.

Подавление функции надпочечников

Как правило, доза препарата Зенхейл®, необходимая для полного контроля бронхиальной астмы, вызывает значительно меньшее подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, чем эквивалентная по эффективности пероральная доза преднизона.

Вероятность клинически значимого подавления функции надпочечников при применении препарата Зенхейл® существует, особенно в случае применения доз препарата, превышающих рекомендованные. Особое внимание на подавление функции надпочечников следует обратить в стрессовых ситуациях или перед плановыми операциями, когда пациентам будет назначаться дополнительная терапия глюкокортикостероидами. Однако в ходе проведения клинических исследований не было выявлено клинически значимого влияния препарата Зенхейл® (в дозе мометазона фуроата 800 мкг/день) на уровень кортизола плазмы крови.

Бронхоспазм, возникающий при ингаляции

Как и для любого другого ингаляционного препарата, необходимо учитывать возможности развития вызванного ингаляцией бронхоспазма. В случае его развития следует немедленно отменить препарат и выбрать альтернативный метод лечения.

Сопутствующие заболевания

Препарат Зенхейл®, как и любой другой препарат, содержащий бета-2-агонист, должен применяться с осторожностью у пациентов с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма (особенно атриовентрикулярной блокадой III степени), выраженной декомпенсации сердечной деятельности, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, артериальной гипертензией тяжелой степени, аневризмой, феохромоцитомой, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом,

123872

удлиненным интервалом QT (QT скорректированный > 0,44 секунд, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипокалиемия и гипергликемия

На фоне применения бета-2-агонистов возможно развитие серьезной гипокалиемии. Гипокалиемия может повысить вероятность развития аритмии.

С осторожностью следует относиться к пациентам с тяжелой степенью бронхиальной астмы, поскольку развитие гипокалиемии может потенцироваться гипоксией и сопутствующим лечением. В таких ситуациях рекомендуется проводить постоянный мониторинг уровня сывороточного калия.

Бета-2-агонисты, в том числе и формотерол, обладают гипергликемическим эффектом, поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный мониторинг содержания глюкозы в крови.

Пневмония и другие инфекционные заболевания нижних дыхательных путей

Врачам следует принимать во внимание возможность развития пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), так как клинические признаки пневмонии и обострения ХОБЛ часто совпадают.

У пациентов с ХОБЛ отмечались инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, включая пневмонию, после ингаляционного применения глюкокортикостероидов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При развитии побочных эффектов со стороны нервной системы следует воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами в период приема препарата.

Форма выпуска

Аэрозоль для ингаляций дозированный 50 мкг + 5 мкг/доза, 100 мкг + 5 мкг/доза, 200 мкг + 5 мкг/доза. По 120 доз в алюминиевый баллон, покрытый изнутри фторэтилен/пропиленовым сополимером.

1 баллон в комплекте с актуатором со встроенным счётчиком доз и инструкцию по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

123872

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

Производитель

Произведено:

3М Хелс Кеа Лтд., Соединённое Королевство

3M Health Care Ltd., Derby Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5SF, United Kingdom

Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Корп., США

Merck Sharp & Dohme Corp., 4633 Merck Road, Wilson, North Carolina 27893, USA

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» Трофимова О.Б.

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1

123872