

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
РЕЛЕНЗА™ / RELENZA®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Реленза™

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: занамивир

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для ингаляций дозированных.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА: активное вещество: занамивир – 5 мг, вспомогательные вещества – лактозы моногидрат. Количество действующего вещества, доставляемого через устройство, составляет 4 мг.

ОПИСАНИЕ: порошок от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противовирусные средства для системного применения. Ингибиторы нейраминидазы.

КОД АТХ: J05AH01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Занамивир – селективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа). Ингибирование нейраминидазы наблюдалось *in vitro* при очень низких концентрациях занамивира (ингибирующая концентрация для 50% штаммов вирусов гриппа А и В составляет 0,64 нМ – 7,9 нМ). Вирусная нейраминидаза обеспечивает высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки и может ускорять проникновение вируса через слизистый барьер к поверхности эпителиальных клеток, тем самым обеспечивая инфицирование других клеток. Ингибирующая активность занамивира показана как *in vitro* так и *in vivo* в отношении репликации вирусов гриппа А и В, и включает все известные подтипы нейраминидаз вирусов гриппа А.

Занамивир действует во внеклеточном пространстве, уменьшая воспроизведение обоих типов вируса гриппа (А и В) путем предотвращения выброса инфицированных вирусных частиц из клеток поверхностного эпителия дыхательных путей. Репликация вируса гриппа происходит в клетках поверхностного эпителия дыхательных путей. Эффективность местного применения занамивира на данном участке подтверждена в клинических исследованиях.

На сегодняшний день анализ образцов, взятых в клинических исследованиях у пациентов до и после лечения, не выявил снижения чувствительности вируса к занамивиру.

Наблюдалась перекрестная резистентность между некоторыми резистентными к занамивиру и резистентными к оселтамивиру вирусными мутантами гриппа, полученными *in vitro*. Исследований по оценке риска появления перекрестной резистентности в ходе клинических исследований не проводилось.

Фармакокинетика

Всасывание: По данным фармакокинетических исследований у человека, абсолютная биодоступность лекарственного средства низкая и составляет в среднем 2% (мин. 1%, макс. 5%) после приема внутрь. Подобные исследования с применением занамивира в виде пероральной ингаляции показали, что всасывается примерно от 10% до 20% введенной дозы, пиковые концентрации в сыворотке, как правило, достигаются в течение 1-2 часов. Низкая степень всасывания приводит к низким системным концентрациям и незначимой системной экспозиции занамивира после пероральной ингаляции. Нет свидетельств изменения данных кинетических параметров после повторных пероральных ингаляций.

Распределение: после пероральной ингаляции занамивир осаждается в дыхательных путях в высоких концентрациях, обеспечивая доставку препарата к «входным воротам» инфекции. Концентрации занамивира измерялись в индуцированной мокроте после однократной дозы 10 мг. Концентрации занамивира превышали среднее значение ингибирующей концентрации 50% для нейраминидазы в 337 раз (диапазон 58-1593) через 12 часов после ингаляции и в 52 раза (диапазон 17-286) через 24 часа. Высокие концентрации занамивира в дыхательных путях приводят к быстрому началу ингибирования вирусной нейраминидазы. Основное место осаждения – ротовая часть глотки (в среднем, 78%), откуда занамивир быстро выводился в желудочно-кишечный тракт. В легких осаждалось от 8 до 21%.

Метаболизм: занамивир не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. Исследования *in vitro* показали, что занамивир не влиял на активность ряда маркерных субстратов изоферментов цитохрома P450 (CYP1A/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) в микросомах печени человека, а также не приводил к индуцированию экспрессии цитохрома P450 у крыс, что

свидетельствует о низкой вероятности метаболического взаимодействия между занамивиром и другими лекарственными средствами *in vivo*.

Выведение: период полувыведения из плазмы крови после пероральной ингаляции варьирует от 2,6 до 5,05 часа. Занамивир полностью выводится в мочу в неизменном виде. Общий клиренс варьирует от 2,5 до 10,9 л/ч, что приблизительно равняется почечному клиренсу. Почечное выведение завершается в течение 24 часов.

Особые популяции пациентов

Пожилые: биодоступность после введения терапевтической дозы 20 мг низкая и составляет 10-20%, в результате чего, концентрации в системном кровотоке незначительны. Коррекции режима дозирования не требуется, поскольку любые возрастные изменения, обычно приводящие к изменению фармакокинетических профилей различных препаратов, в данном случае не оказывают влияния на фармакокинетику занамивира.

Дети: фармакокинетика занамивира оценивалась в открытом исследовании однократной дозы у 16 детей в возрасте от 6 до 12 лет при использовании порошка (10 мг) для ингаляций (Дискхалер). Системная экспозиция была схожа с таковой при применении 10 мг порошка для ингаляций у взрослых, однако наблюдалась большая вариабельность во всех возрастных группах, которая была более выражена у самых маленьких детей. 5 пациентов были исключены из исследования в связи с неопределяемыми концентрациями в сыворотке во всех временных точках или через 1,5 часа после дозирования, что свидетельствует о неадекватной доставке лекарственного средства.

Пациенты с нарушением функции почек: при применении занамивира в виде ингаляций абсорбируется около 10-20% ингалируемой дозы. В группе пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек в исследовании однократной внутривенной дозы занамивира введение внутривенной дозы 2 мг приводило к плазменным концентрациям, которые в 2-4 раза превышали ожидаемую экспозицию после приема ингаляционной дозы. При использовании стандартного режима дозирования (10 мг 2 раза в сутки) ожидаемая экспозиция на 5-ый день в 40 раз ниже, чем та, которая переносилась у здоровых добровольцев после повторного внутривенного дозирования. Учитывая важность местных концентраций, низкую системную экспозицию и предыдущую переносимость гораздо более высоких доз, коррекции режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени: поскольку занамивир не подвергается метаболизму, не требуется коррекции режима дозирования.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение гриппа

Лекарственное средство Реленза™ показано для лечения гриппа типов А и В у взрослых и детей с 5 лет, у которых наблюдаются характерные для гриппа симптомы в период циркуляции заболевания среди населения.

Профилактика гриппа

Лекарственное средство Реленза™ показано для постконтактной профилактики гриппа типов А и В у взрослых и детей с 5 лет после бытового контакта с пациентом с клинически установленным диагнозом грипп. В исключительных случаях можно рассматривать возможность применения Реленза™ для сезонной профилактики гриппа А и В во время вспышки эпидемии среди населения (например, в случае расхождений в циркулирующих и вакцинных штаммах или в случае пандемии).

Применение Реленза™ не заменяет вакцинацию против гриппа. Обоснованность применения Реленза™ для профилактики гриппа должна оцениваться в каждом конкретном случае, в зависимости от обстоятельств и популяции, которой требуется защита.

При применении противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа следует принимать во внимание официальные руководства, вариабельность эпидемиологии, а также влияние заболевания на различных географических территориях и популяции пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активному веществу или любому компоненту препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Безопасность применения Реленза™ во время беременности не установлена.

Исследования на крысах и кроликах показали, что занамивир проникает через плацентарный барьер. Высокие дозы занамивира не приводили к порокам развития у крыс или кроликов; сообщалось лишь о незначительных изменениях. Потенциальный риск для человека неизвестен. Реленза™ не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда

ожидаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Было показано, что занамивир выделяется в молоко у крыс. Информации о проникновении в грудное молоко у человека нет.

Не рекомендуется применять занамивир в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Другие ингаляционные препараты (например, для лечения астмы) следует применять перед применением лекарственного средства Реленза™ (см. раздел «Меры предосторожности»).

Лечение гриппа

Лечение следует начинать как можно раньше, в течение 48 часов после появления симптомов заболевания у взрослых и в течение 36 часов после появления симптомов у детей.

Реленза™ предназначена для введения в дыхательные пути только путем пероральной ингаляции с использованием прилагаемого Дискхалера. Для каждой ингаляции используется по одной ячейке.

Рекомендуемая доза Реленза™ для лечения взрослых и детей с 5 лет составляет по две ингаляции (2 x 5 мг) дважды в сутки в течение 5 дней. Общая суточная доза составляет 20 мг.

Профилактика гриппа

Постконтактная профилактика гриппа

Рекомендуемая доза препарата Реленза™ для профилактики гриппа после близкого контакта с заболевшим составляет две ингаляции (2 x 5 мг) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Начинать терапию следует как можно раньше и в течение первых 36 часов после контакта с инфицированным человеком.

Сезонная профилактика

Рекомендуемая доза препарата Реленза™ для профилактики гриппа во время вспышки эпидемии среди населения составляет две ингаляции (2 x 5 мг) 1 раз в сутки в течение периода времени до 28 дней.

Пожилые пациенты: не требуется коррекции режима дозирования (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек или печени: не требуется коррекции режима дозирования (см. раздел «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Имеются редкие сообщения о развитии острого бронхоспазма и/или серьезном снижении дыхательной функции после применения Реленза™ пациентами с наличием респираторных заболеваний в анамнезе (астма, ХОБЛ) и очень редкие сообщения – после применения препарата пациентами без респираторных заболеваний в анамнезе (см. раздел «Меры предосторожности»).

Ниже перечислены побочные реакции, которые, как минимум, возможно связаны с применением лекарственного средства. Нежелательные явления перечислены в соответствии с системно-органным классом и абсолютной частотой встречаемости. Категории частоты были сформированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$) нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

В рамках каждой категории частоты побочные реакции перечислены в порядке снижения степени серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции аллергического типа, включая отек лица и гортани.

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, отек лица.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: обмороки вазомоторного типа отмечались у пациентов с симптомами гриппа, такими как лихорадка и дегидратация, вскоре после ингаляции занамивира.

Нарушения со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: бронхоспазм, одышка, чувство стеснения в горле.

Нарушения со стороны кожи и ее придатков

Часто: сыпь.

Нечасто: крапивница.

Редко: тяжёлые кожные реакции, включая полиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны психики и нервной системы:

Во время лечения пациентов с гриппом препаратом Реленза™ сообщалось о судорогах и психических расстройствах, таких как снижение уровня сознания, нарушение поведения, галлюцинации и делирий. Симптомы, в основном, наблюдались у детей и подростков. О судорогах и психических симптомах

также сообщалось у пациентов с гриппом, которые не принимали препарат Реленза™.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случайная передозировка маловероятна из-за особенностей самой формы выпуска, пути введения и низкой биодоступности (2-3%) после перорального приема занамивира. При ингаляционном применении (с помощью небулайзера) исследовательского водного раствора занамивира (без добавления лактозы) в дозе до 64 мг в сутки (примерно в 3 раза превышающей рекомендуемую суточную дозу) не зарегистрировано побочных эффектов. Также они не зарегистрированы после системного применения внутривенно в течение 5 дней в дозах до 1200 мг в сутки.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

В связи с ограниченным числом пациентов с тяжелой астмой или другим хроническим респираторным заболеванием, пациентов с нестабильным хроническим заболеванием или иммунодефицитом, которые получали лечение, не представляется возможным продемонстрировать эффективность и безопасность препарата Реленза™ у данных групп пациентов. В связи с ограниченностью и отсутствием убедительных данных эффективность применения Реленза™ для профилактики гриппа в лечебных учреждениях не была продемонстрирована. Эффективность применения занамивира для лечения пожилых пациентов ≥ 65 лет не установлена.

Были получены очень редкие сообщения о приступах бронхоспазма и/или ухудшения легочной функции (данные реакции могут быть острыми и/или серьезными) после ингаляций занамивира пациентам, у которых проводилась терапия гриппа; у некоторых из этих пациентов отсутствовали хронические заболевания дыхательных путей в анамнезе. В случае развития одного из вышеперечисленных явлений следует прекратить прием препарата Реленза™ и обратиться к врачу.

В связи с ограниченным опытом применения пациентам с тяжелой астмой требуется тщательная оценка риска и ожидаемой пользы, при этом Реленза™ можно применять только при наличии тщательного медицинского контроля и соответствующих клинических средств для купирования бронхоспазма. У пациентов с персистирующей астмой или тяжелой формой ХОБЛ во время терапии препаратом Реленза™ следует оптимизировать лечение основного заболевания.

В случае, когда применение занамивира считается обоснованным для пациентов с астмой или хронической обструктивной болезнью легких, пациентам необходимо проинформировать о потенциальном риске бронхоспазма при применении Реленза™ и о необходимости иметь при себе быстродействующий бронходилататор. Пациентов, получающих поддерживающую терапию ингаляционными бронходилататорами, следует проинструктировать о необходимости применения бронходилататора до применения лекарственного средства Реленза™ (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Занамивир в форме порошка для ингаляций нельзя использовать для приготовления раствора для небулайзера или для аппарата искусственной вентиляции легких. Имеются сообщения о госпитализации пациентов с гриппом, включая один смертельный случай, при применении раствора, приготовленного из занамивира в виде порошка для ингаляций, через небулайзер или при механической вентиляции легких. В описании смертельного случая сообщалось, что лактоза, входящая в состав препарата, препятствовала нормальному функционированию устройства. Занамивир в виде порошка для ингаляций должен применяться только с использованием предоставленного устройства (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Данное лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять препарат Реленза™.

Реленза™ не заменяет вакцинацию против гриппа и применение Реленза™ не должно влиять на оценку необходимости иммунизации конкретного человека в рамках ежегодной вакцинации. Защита против гриппа сохраняется только на протяжении применения препарата Реленза™. Реленза™ следует применять для лечения и профилактики гриппа только при наличии надежных эпидемиологических данных, указывающих на циркуляцию вируса гриппа среди населения.

Реленза™ эффективна только в отношении заболевания, вызванного вирусом гриппа. Доказательств эффективности Реленза™ в отношении любых других заболеваний, вызванных вирусами, отличными от вируса гриппа, не получено.

При применении препарата Реленза™ сообщалось о развитии нейropsychических нарушений, в особенности, у детей и подростков. В связи

с этим следует проводить тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения нарушений в поведении и проводить тщательную оценку пользы и рисков продолжения лечения для каждого конкретного пациента (см. раздел «Побочное действие»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Занамивир не связывается с белками, не метаболизируется и не изменяется в печени. Клинически значимые взаимодействия маловероятны. Применение занамивира в течение 28 дней не снижало иммунную реакцию на вакцину против гриппа.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Занамивир не оказывает или оказывает крайне незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для ингаляций дозированный 5 мг/доза. Ламинированный алюминиевый ротадиск с 4 ячейками (блистер круглой формы, имеющий по 4 симметрично расположенные ячейки), каждая из которых содержит 1 дозу препарата. По 5 ротадисков в пластиковый флакон. Пластиковый флакон вместе с дискхалером и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

7 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ГлаксoВэллком Продакшен / GlaxoWellcome Production

Юридический адрес: Промышленная зона 2, рю Лавуазье 23, Эвро, Франция / 23 rue Lavoisier – Zone Industrielle No 2, Evreux, France

ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: + 375 17 213 20 16; факс + 375 17 213 18 66

ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДИСКХАЛЕРА С РОТАДИСКАМИ

Устройство ДИСКХАЛЕР используется для ингаляций РОТАДИСКА (форма выпуска Релензы). ДИСКХАЛЕР состоит из следующих частей:

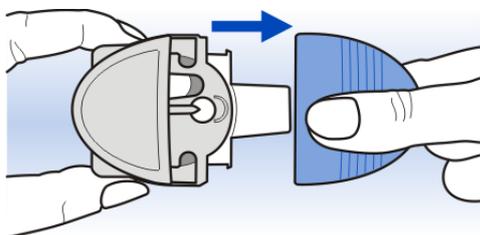
- корпус с крышкой и пластиковой иглой для прокалывания ячейки ротадиска
- колпачок для мундштука
- выдвижной лоток с мундштуком и вращающимся колесом, на которое помещается РОТАДИСК

Ротадиск состоит из 4 ячеек, каждая из которых содержит определенную дозу препарата.

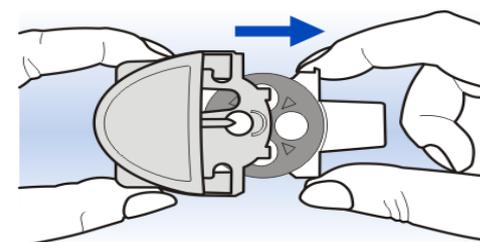
Ротадиск может храниться в устройстве для ингаляций ДИСКХАЛЕР, тем не менее, блистер следует прокалывать непосредственно перед ингаляцией препарата. Несоблюдение этой рекомендации может нарушить работу ДИСКХАЛЕРА и, соответственно, снизить эффективность препарата.

ВАЖНО! НЕ СЛЕДУЕТ ПРОТЫКАТЬ РОТАДИСК ДО ТОГО, КАК ОН БУДЕТ ПОМЕЩЕН В ДИСКХАЛЕР.

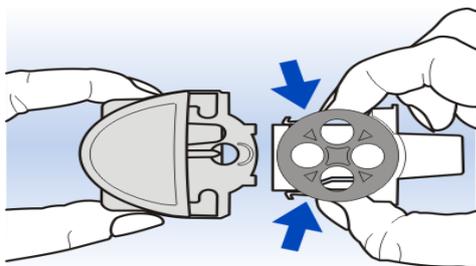
Загрузка Ротадиска в Дискхалер



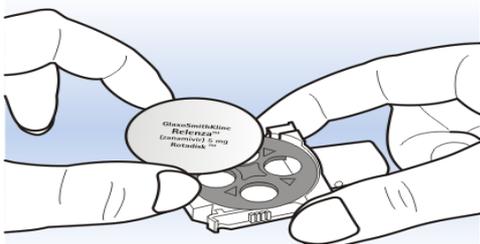
1. Снять колпачок с мундштука, убедиться, что мундштук чистый внутри и снаружи.



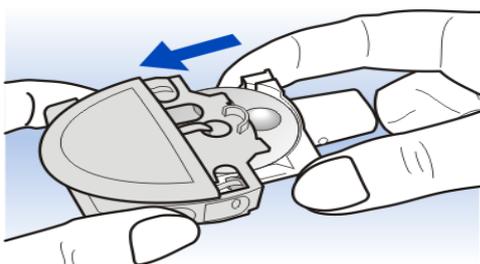
2. Осторожно вытянуть выдвижной лоток до выхода пластмассовых зажимов, взявшись за углы лотка. Лоток следует выдвинуть до упора, чтобы были видны насечки на боковой стороне зажимов.



3. Вытянуть лоток полностью, сжав большим и указательным пальцем насечки на боковой стороне зажимов.



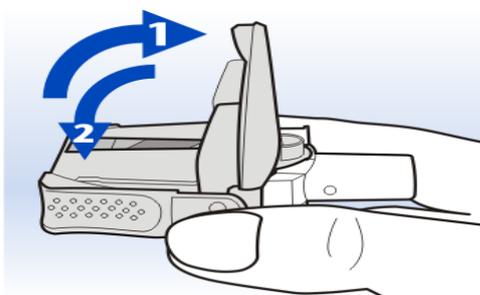
4. Поместить РОТАДИСК на колесо напечатанной стороной вверх и ячейками вниз (ячейки должны попасть в отверстия колеса).



5. Вставить лоток обратно в ДИСКХАЛЕР. Если ингаляция не будет совершаться прямо сейчас, следует обратно надеть колпачок на мундштук.

Подготовка к ингаляции

Данный шаг необходимо выполнять непосредственно перед ингаляцией.



6. Держать ДИСКХАЛЕР горизонтально. Поднять крышку ДИСКХАЛЕРА вверх до упора, чтобы проколоть верхнюю и нижнюю фольгу РОТАДИСКА. Закрыть крышку.

Теперь ДИСКХАЛЕР готов к использованию. Следует держать его горизонтально, пока не будет произведена ингаляция.

ВАЖНО! Не следует поднимать крышку до того, как выдвижной лоток будет полностью установлен.

Проведение ингаляции

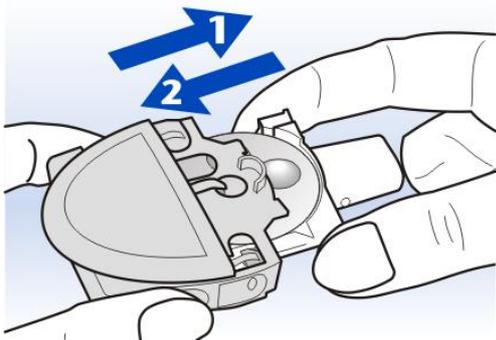


7. Сесть и принять удобное положение. Пока не помещать ДИСКХАЛЕР в рот. Сделать полный выдох, держа ДИСКХАЛЕР вдали от рта. Не выдувать воздух в ДИСКХАЛЕР, иначе порошок выдуться из РОТАДИСКА.

После полного выдоха поместить мундштук между зубами, плотно обхватить мундштук губами, не кусая его и не закрывая отверстий для воздуха по обе стороны мундштука.

Сделать один быстрый глубокий вдох через мундштук. Задержать дыхание на несколько секунд или насколько возможно.

Подготовка следующей ячейки (вторая часть дозы)



8. Выдвинуть выдвижной лоток до упора (не следует вынимать его полностью), затем обратно задвинуть. При этом колесо повернется на одну ячейку.

При необходимости повторить до тех пор, пока полная ячейка не будет расположена под прокалывающей иглой.

Повторить шаги 6 и 7 для проведения ингаляции.

9. После того как была проведена ингаляция полной дозой (как правило, 2 ячейки):

Протереть мундштук носовым платком и надеть колпачок. Важно, чтобы ДИСКХАЛЕР оставался чистым.

ВАЖНО! ПРОКАЛЫВАТЬ ЯЧЕЙКУ СЛЕДУЕТ ТОЛЬКО НЕПОСРЕДСТВЕННО ПЕРЕД ИНГАЛЯЦИЕЙ.

Замена пустого РОТАДИСКА.

Каждый РОТАДИСК содержит 4 ячейки. Когда все ячейки пусты, необходимо достать РОТАДИСК из ДИСКХАЛЕРА и вставить новый (шаги 1-5).

ВАЖНО! ДЕТИ ДОЛЖНЫ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО ПОД КОНТРОЛЕМ ВЗРОСЛЫХ

РЕЛЕНЗА является товарным знаком группы компаний GSK.