



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЛЕНЗА™

Торговое название препарата: Реленза™

Действующее вещество (МНН): занамивир

Лекарственная форма: порошок для ингаляций

Состав:

1 доза содержит:

активное вещество: микронизированный занамивир 5 мг;

вспомогательное вещество: лактоза 20 мг.

Описание: Занамивир *РОТАДИСК* состоит из кругового диска из алюминиевой фольги (*РОТАДИСК*) с четырьмя равномерно распределенными блистерами, каждый из которых содержит 5 мг занамивира и 20 мг лактозы. Для введения препарата прилагается устройство *ДИСКХАЛЕР*.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные препараты для системного применения

Код АТХ: J05AH01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Занамивир является мощным и высокоселективным ингибитором нейраминидазы, поверхностного фермента вируса гриппа. Вирусная нейраминидаза способствует высвобождению новообразованных вирусных частиц из инфицированных клеток и может облегчать доступ вируса через слизь к поверхности эпителиальных клеток, обеспечивая инфицирование вирусом других клеток. Ингибирование этого фермента отражается в активности *in vitro* и *in vivo* в отношении репликации вируса гриппа А и В и охватывает все известные подтипы нейраминидазы вируса гриппа А.

Активность занамивира является внеклеточной. Препарат уменьшает воспроизведение вируса гриппа А и В, ингибируя высвобождение вирионов гриппа из клеток эпителия дыхательных путей. Репликация вируса гриппа ограничена поверхностным эпителием дыхательных путей. Эффективность местного применения занамивира в данной области была подтверждена в клинических исследованиях. Данные клинических исследований продемонстрировали, что терапия острой инфекции, вызванной вирусом гриппа, с применением занамивира для ингаляций приводит к уменьшению выделения вируса из дыхательных путей по сравнению с плацебо. Появление вируса со сниженной чувствительностью к занамивиру в клинических исследованиях занамивира наблюдалось редко.

Фармакокинетика

Абсорбция

В фармакокинетических исследованиях у человека было продемонстрировано, что абсолютная биодоступность занамивира в форме раствора для приема внутрь является низкой (в среднем, 2%). В похожих исследованиях с применением занамивира для пероральных ингаляций показано, что примерно 4–17% дозы всасывается в системный кровоток, при этом сывороточные концентрации, как правило, достигают максимума в течение 1–2 ч. Слабое всасывание препарата приводит к низким системным концентрациям, и поэтому после пероральной ингаляции занамивира значимая системная

экспозиция не достигается. Отсутствуют свидетельства изменения кинетики после многократных пероральных ингаляций.

Распределение

После пероральной ингаляции занамивир осаждается в дыхательных путях в высоких концентрациях, таким образом обеспечивается доставка препарата к очагу инфекции, вызванной вирусом гриппа. Двумя основными местами осаждения являются ротоглотка и легкие (в среднем 77,6% и 13,2% соответственно). После применения занамивира два раза в сутки в дозе 10 мг путем пероральной ингаляции медианы минимальных концентраций занамивира, измеренные в эпителиальном слое дыхательных путей (основное место репликации вируса гриппа), варьировали от 326 нг/мл до 891 нг/мл. Данные минимальные концентрации во много раз превышают значения *in vitro* ИК₅₀ (от <1 до 4 нг/мл) и ИК₉₀ (от 1,7 до 7,8 нг/мл) для нейраминидазы вируса гриппа для различных подтипов гриппа. Высокие концентрации занамивира в дыхательных путях приведут к быстрому началу ингибирования нейраминидазы вируса.

Метаболизм

Было продемонстрировано, что занамивир выделяется почками в виде неизмененного препарата и не подвергается метаболизму.

Выведение

Занамивир из системного кровотока полностью выводится в виде неизмененного препарата с мочой. У взрослых с нормальной функцией почек период полувыведения составляет примерно 2–3 часа. Период полувыведения занамивира из сыворотки крови увеличивается примерно до 12–20 часов у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). Применение занамивира у пациентов с терминальной стадией болезни почек изучено не было.

Особые группы пациентов

Дети

В открытом исследовании с применением однократных доз и использованием препарата в небулизированной ингаляционной форме (10 мг) и в форме сухого порошка для ингаляций (10 мг) была проведена оценка фармакокинетики занамивира у 24 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. Системная экспозиция у детей была сходна с экспозицией у взрослых при применении порошка для ингаляций в дозе 10 мг.

Пациенты пожилого возраста

При применении занамивира для ингаляций в терапевтической суточной дозе 20 мг биодоступность низкая (4–17%), и в результате значимая системная экспозиция занамивира у пациентов не достигается. Клинические последствия любого изменения фармакокинетики, которое может произойти с увеличением возраста, являются маловероятными, коррекция дозы не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При применении занамивира для ингаляций в терапевтической суточной дозе 20 мг биодоступность является низкой (4–17%), и в результате значимая системная экспозиция занамивира у пациентов отсутствует. Учитывая широкий диапазон безопасности занамивира, возможное увеличение экспозиции у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не считается проблематичным, и коррекция дозы при ингаляционном применении не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Занамивир не подвергается метаболизму, поэтому коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени не требуется.

Клинические исследования

Следующие данные описывают клиническую безопасность и эффективность занамивира для ингаляций при применении для лечения гриппа с использованием устройства РОТАДИСК/ДИСКХАЛЕР.

Занамивир при применении для лечения гриппа в соответствии с рекомендациями у в остальном здоровых пациентов и у пациентов с высоким риском облегчает симптомы и уменьшает их продолжительность. В объединенном анализе основных исследований терапии фазы III (NA1B3001, NA1A3002, NA1B3002 и NA130008) медиана времени до облегчения симптомов гриппа была уменьшена на 1,5 дня у пациентов, применявших занамивир, по сравнению с плацебо (p менее 0,001). Количество пациентов с осложнениями было уменьшено с 208/711 (29%) в группе плацебо до 171/769 (22%) в группе занамивира (относительный риск: 0,77; 95% ДИ: 0,65–0,92; $p = 0,004$). Частота применения антибиотиков для лечения осложнений была уменьшена с 136/711 (19%) при применении плацебо до 110/769 (14 %) при применении занамивира (относительный риск: 0,76; 95% ДИ: 0,60–0,95; $p = 0,021$).

Было продемонстрировано, что эффективность занамивира оптимальна, если терапия начата как можно скорее после появления симптомов.

Было продемонстрировано, что занамивир, применяемый в качестве профилактического средства, предотвращает развитие гриппа у взрослых и детей (в возрасте 5 лет или старше). Занамивир, применяемый в рекомендованной дозе для профилактики гриппа, обеспечивает 67–79% защиту по сравнению с плацебо и 56–61 % защиту по сравнению с активным препаратом сравнения в отношении лабораторно подтвержденного гриппа с клиническими проявлениями.

Доклинические данные по безопасности

Применение занамивира в исследованиях токсичности у животных не было связано с клинически значимыми эффектами. Занамивир не оказывал генотоксического действия, также было продемонстрировано отсутствие доказательств канцерогенного потенциала в долгосрочных исследованиях канцерогенности у крыс и мышей.

Не наблюдалось связанных с лекарственным препаратом пороков развития, токсического действия на организм самки или эмбриотоксичности у беременных крыс или кроликов, или их плодов после внутривенного введения занамивира в дозах до 90 мг/кг/сутки. После подкожного введения занамивира в дополнительном исследовании эмбриофетального развития у крыс наблюдалось повышение частоты встречаемости различных незначительных изменений скелета и внутренних органов и вариантов развития у потомства, подвергнувшегося воздействию самой высокой дозы, равной 80 мг/кг, вводимой три раза в сутки (240 мг/кг/сутки; общая суточная доза), большинство из которых оставались в рамках основной фоновой частоты встречаемости у животных исследуемых линий. На основании измеренных показателей AUC введение препарата в дозе 80 мг/кг (240 мг/кг/сутки) обеспечивало экспозицию, приблизительно в 3 или 1000 раз превышающую экспозицию у человека при внутривенном или ингаляционном введении препарата в клинической практике соответственно. В исследовании перинатального и постнатального развития, проведенном на крысах, отсутствовало клинически значимое влияние на развитие потомства.

При внутривенном введении в дозах до 90 мг/кг/сутки занамивир не оказывал влияние на фертильность или репродуктивную функцию как получавших лечение самцов и самок крыс, так и последующего поколения.

Показания к применению

Занамивир показан для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей (в возрасте 5 лет или старше).

Способ применения и дозы

Лечение

Взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется две ингаляции (2 x 5 мг) два раза в сутки в течение 5 дней. Суточная доза 20 мг.

Пожилым пациентам и пациентам с нарушениями функции почек и печени коррекция дозы не требуется.

Для достижения максимального эффекта, лечение должно быть начато как можно раньше, желательно в течение двух дней, после появления симптомов.

Профилактика

Взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется 2 ингаляции (2 x 5 мг) один раз в день в течение 10 дней. Суточная доза 10 мг. Курс профилактики может быть продлен до одного месяца, если риск возникновения заболевания длится более 10 дней.

Пожилым пациентам и пациентам с нарушениями функции почек и печени коррекция дозы не требуется.

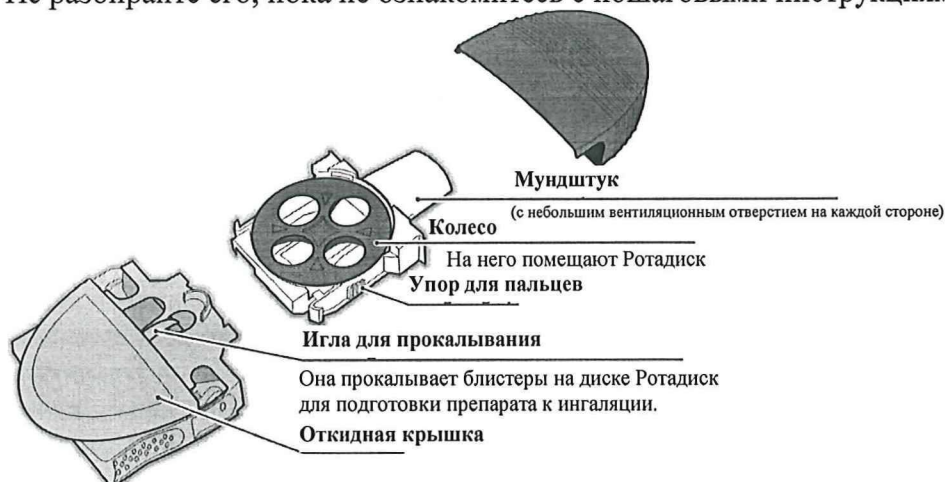
Инструкция по применению и обращению

Препарат в форме порошка вдыхают в легкие через рот. В устройство *ДИСКХАЛЕР* вставляют диск, который содержит препарат в отдельных блистерах, вскрывающихся при использовании устройства.

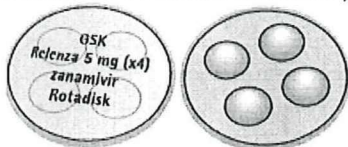
Пациенты должны следовать пошаговым инструкциям по применению и обращению, приведенным ниже.

Дискхалер состоит из трех частей:

Не разбирайте его, пока не ознакомитесь с пошаговыми инструкциями.



→ См. пошаговые инструкции
Ротадиск вставляют в Дискхалер



Ротадиск помещают на колесо устройства Дискхалер.

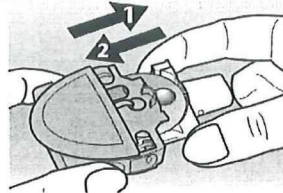
Ротадиск содержит четыре блистера. Один блистер содержит 5 мг занамивира. Доза, как правило, составляет два блистера (10 мг).

Важная информация:

- **Не прокалывайте блистеры** диска Ротадиск до того, как он будет вставлен в Дискхалер.
- Ротадиск может находиться в устройстве Дискхалер в период между введением доз препарата, однако **блистер следует прокалывать непосредственно перед ингаляцией препарата.**
- **Храните Дискхалер чистым.** Протирайте мундштук салфеткой после использования и закрывайте его синим колпачком между ингаляциями.

Пошаговые инструкции по применению препарата РЕЛЕНЗА™:

Загрузка диска Ротадиск в Дискхалер:	
<p>Снимите синий колпачок. Убедитесь, что мундштук чистый внутри и снаружи.</p>	
<p>Возьмитесь за белый лоток, как показано на рисунке, и выдвиньте его до упора.</p>	
<p>Аккуратно сжимайте упоры для пальцев на белом лотке. Полностью вытяните лоток из корпуса. Белый лоток должен выниматься легко.</p>	
<p>Поместите новый диск препарата РЕЛЕНЗА™ Ротадиск на колесо. Убедитесь, что диск помещен блистерами вниз, стороной с печатью вверх. Блистеры следует совместить с отверстиями на колесе.</p>	
<p>Вставьте белый лоток назад в корпус устройства. Если Вы не готовы вдохнуть дозу препарата РЕЛЕНЗА™ сразу же, закройте мундштук синим колпачком.</p>	
Подготовка к ингаляции:	
Проводить только непосредственно перед ингаляцией дозы препарата.	
<p>Удерживайте Дискхалер в горизонтальном положении. Поднимите крышку вверх до упора. Крышка должна находиться в абсолютно вертикальном положении, чтобы обеспечить прокалывание верхней и нижней поверхности блистера. Снова закройте крышку. Теперь Дискхалер готов к использованию. Держите его горизонтально до тех пор, пока не провели ингаляцию.</p>	 <p>Удерживайте Дискхалер в горизонтальном положении</p>
Проведение ингаляции препарата:	
<p>Сядьте в удобное положение. Пока не помещайте Дискхалер в рот. Сделайте максимально глубокий выдох, удерживая Дискхалер на расстоянии от рта. Не выдыхайте в Дискхалер. Это приведет к выдуванию порошка из диска Ротадиск. Поместите мундштук между зубами. Плотно обхватите мундштук губами. Не прикусывайте мундштук. Не закрывайте вентиляционные отверстия по бокам мундштука. Сделайте один быстрый глубокий вдох через мундштук. Задержите дыхание на несколько секунд или насколько возможно без ощущения дискомфорта.</p>	 <p>Удерживайте Дискхалер в горизонтальном положении</p>

Подготовка следующего блистера (вторая часть Вашей дозы):	
<p>Выдвиньте белый лоток до упора (не вынимайте его полностью), затем задвиньте его обратно.</p> <p>Это приведет к повороту колеса, и следующий блистер будет готов к ингаляции.</p> <p>При необходимости повторяйте, пока под прокалывающей иглой не появится заполненный блистер.</p> <p>Для ингаляции препарата повторите шаги 6 и 7.</p>	
<p>После вдыхания полной дозы (как правило, два блистера):</p> <p>Протрите мундштук салфеткой и закройте синим колпачком. Важно хранить Дискхалер чистым.</p>	
Замена диска Ротадииск:	
<p>Когда все четыре блистера будут использованы, удалите Ротадииск из устройства Дискхалер и вставьте новый, осуществляя шаги с 1 по 5.</p>	

Побочные действия

Данные, полученные в клинических исследованиях

В клинических исследованиях, в том числе в исследованиях с участием пациентов с высоким риском (пациентов пожилого возраста и пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями), зарегистрированные нежелательные явления были схожими в группах занамивира в форме порошка для ингаляций и плацебо.

Пострегистрационные данные

Следующие явления были выявлены во время пострегистрационного применения занамивира для ингаляций.

Очень часто	$\geq 1/10$
Часто	$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Нечасто	$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Редко	$\geq 1/10000$ и $< 1/1000$
Очень редко	$< 1/10000$

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко: Реакции аллергического типа, в том числе анафилактические и анафилактоидные реакции, отек лица и ротоглотки

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень редко: У пациентов с симптомами гриппа, такими как лихорадка и обезвоживание, вскоре после ингаляции занамивира были отмечены реакции по типу вазовагальных.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень редко: Бронхоспазм, одышка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко: Сыпь, крапивница.

Очень редко: Тяжелые кожные реакции, в том числе многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата (см. пункт Вспомогательные вещества). Противопоказан пациентам с тяжелой аллергией на белок молока.

Лекарственные взаимодействия

In vitro занамивир не является субстратом изоферментов цитохрома P450 (CYP), P-гликопротеина (Pgp) или переносчиков в почках, а также не влияет на переносчики (переносчики органических анионов, катионов или уратов) или изоферменты цитохрома P450 (CYP) (CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) у человека. *In vivo* занамивир выделяется с мочой в форме неизмененного препарата, и отсутствуют доказательства того, что занамивир подвергается метаболизму или преобразованию в печени. Клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны.

Несовместимость

Нет данных.

Особые указания

Грипп может сопровождаться различными неврологическими и поведенческими симптомами.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения (преимущественно из Японии, касающиеся детей) о судорогах, делирии, галлюцинациях и неадекватном поведении у пациентов с гриппом, которые получали ингибиторы нейраминидазы, в том числе занамивир для ингаляций. Явления были отмечены преимущественно на ранних стадиях заболевания и часто характеризовались внезапным началом и быстрым разрешением. Роль занамивира для ингаляций в развитии этих явлений не была установлена. При возникновении психоневрологических симптомов следует оценить риски и пользу продолжения терапии у каждого пациента.

Инфекция, вызванная вирусом гриппа, может сопровождаться повышенной гиперреактивностью дыхательных путей. Были получены очень редкие сообщения о случаях бронхоспазма и/или ухудшения дыхательной функции у пациентов, получавших лечение по поводу гриппа, после применения занамивира для ингаляций, при этом у некоторых пациентов в анамнезе отсутствовали респираторные заболевания. Любой такой пациент должен прекратить терапию занамивиром для ингаляций и обратиться за медицинской консультацией. Пациенты с сопутствующим заболеванием дыхательных путей должны иметь в наличии бронходилататор быстрого действия при применении занамивира для ингаляций (см. раздел Способ применения и дозы).

Занамивир в форме порошка для ингаляций нельзя применять для приготовления раствора для применения с помощью небулайзера или при искусственной вентиляции легких. Были получены сообщения о госпитализированных пациентах с гриппом, которые получали раствор, приготовленный из занамивира в форме порошка для ингаляций, который вводили посредством распыления или искусственной вентиляции легких, в том числе сообщение о случае со смертельным исходом, при котором лактоза, представленная в данной лекарственной форме, привела к блокировке правильного функционирования оборудования. Занамивир в форме порошка для ингаляций следует применять, используя только прилагаемое устройство (см. раздел Способ применения и дозы).

Беременность и лактация

Фертильность

Результаты исследований на животных показали отсутствие клинически значимого влияния занамивира на фертильность самцов или самок (см. раздел Доклинические данные).

Беременность

Данных о применении занамивира у беременных женщин недостаточно для оценки риска, связанного с применением лекарственного препарата. На основании данных из нескольких исследований не было обнаружено повышение риска нежелательных исходов беременности после *внутриутробного* воздействия занамивира для ингаляций, но вследствие ограниченных размеров выборок невозможно сделать определенные выводы относительно безопасности применения занамивира во время беременности.

В исследованиях репродуктивной функции, проведенных у крыс и кроликов, было показано, что занамибир проникает через плаценту, и не было продемонстрировано признаков тератогенного действия. Результаты, полученные в исследовании перинатального и постнатального развития у крыс, продемонстрировали отсутствие клинически значимого влияния на развитие потомства. Однако информация о проникновении препарата через плацентарный барьер у человека отсутствует.

Поскольку опыт ограничен, применение занамивира во время беременности следует рассматривать только в случае, если считается, что возможная польза для пациентки превышает любой возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

У крыс было продемонстрировано, что занамибир выделяется в небольших количествах с грудным молоком. Однако информация о выделении с грудным молоком у человека отсутствует.

Поскольку опыт ограничен, в период грудного вскармливания возможность применения занамивира следует рассматривать только в случае, если предполагается, что возможная польза для матери превышает любой возможный риск для ребенка.

Влияние на способность управлять механизмами, и когнитивные навыки

Нет данных.

Передозировка

Во время пострегистрационного применения были получены сообщения о передозировке занамивира для ингаляций. Описанные клинические признаки или симптомы были подобны наблюдаемым при применении терапевтических доз занамивира для ингаляций и при основном заболевании.

Дозы исследуемого (не содержащего лактозу) водного раствора занамивира до 64 мг/сутки (примерно в 3 раза превышает максимальную рекомендованную суточную дозу) применяли посредством пероральной ингаляции (с помощью небулайзера) без нежелательных эффектов. В клинических исследованиях системное воздействие при внутривенном введении в дозах до 1200 мг/сутки в течение пяти дней не приводило к нежелательным эффектам.

Форма выпуска

Порошок для ингаляций 5 мг, Ротадиск № 5 и Дискхалер № 1

Ротадиск состоит из кругового диска из фольги алюминиевой диаметром около 4 см с четырьмя равномерно распределенными блистерами, каждый из которых содержит 5 мг занамивира и 20 мг лактозы, запечатанными вторым слоем фольги из алюминия/ПВХ/ОПА (ориентированный полиамид).

Для введения препарата прилагается Дискхалер – цельнопластиковое устройство, которое состоит из 5 отдельных комплектующих деталей: корпуса из ацетала с крышкой и пластиковой иглой для прокалывания блистера Ротадиска, выдвигаемого лотка с пропиленовым мундштуком и вращающимся колесом, на которое помещается Ротадиск, и колпачка для мундштука.

Дискхалер № 1 и Ротадиск № 5 (4 блистера на один Ротадиск) вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте.

Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Не утилизируйте лекарственные препараты вместе со сточными водами или бытовыми отходами. О том, как утилизировать ненужные лекарственные препараты, узнайте у фармацевта. Это поможет защитить окружающую среду.

Срок годности

84 месяца

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

GlaxoWellcome Production*, France

* member of the GlaxoSmithKline group of companies/

ГлаксоВеллком Продакшн, Франция

* член группы компаний ГлаксоСмитКляйн

Держатель регистрационного удостоверения

GlaxoSmithKline Export Limited/ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан

ООО Новотек, г. Ташкент, ул. Ниезбек Йули 2,

Тел.: +99871 1206035, +99899 8955556, +99890 3280128

e-mail: ved@novotek.uz