

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РЕЛЕНЗА / RELENZA

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Реленза / Relenza.

Международное непатентованное наименование: занамивир.

Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированный.

СОСТАВ

1 доза содержит:

Наименование компонентов	Количество, мг
<u>Действующее вещество</u>	
Занамивир (микронизированный)	5 мг
<u>Вспомогательное вещество</u>	
Лактозы моногидрат	до 25 мг

ОПИСАНИЕ

Упаковка из фольги круглой формы диаметром примерно 4 см, имеющая по 4 симметрично расположенные ячейки, каждая из которых содержит небольшое количество порошка от белого до почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное средство.

Код ATX: J05AH01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Занамивир — высокоактивный и высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа). Вирусная нейраминидаза обеспечивает высвобождение вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток и может ускорять проникновение вируса через слизистый барьер к поверхности эпителиальных клеток, тем самым обеспечивая инфицирование других клеток. Ингибирующая активность занамивира в отношении репликации вирусов гриппа типа А и В показана как *in vitro*, так

и *in vivo*, и включает все известные подтипы нейраминидазы вирусов гриппа типа А.

Занамивир действует во внеклеточном пространстве и уменьшает воспроизведение обоих типов вируса гриппа (А и В), предотвращая выброс инфекционных вирусных частиц из эпителиальных клеток дыхательных путей. Репликация вируса гриппа ограничена клетками поверхностного эпителия дыхательных путей. Эффективность занамивира при ингаляционном применении подтверждена клиническими исследованиями. Клинические данные показывают, что применение занамивира в виде пероральных ингаляций для лечения острых инфекций, вызванных вирусом гриппа, приводит к уменьшению выделения вируса из дыхательных путей по сравнению с группой плацебо. Появление вируса со сниженной чувствительностью к занамивиру в клинических исследованиях по изучению занамивира наблюдалось редко.

Фармакокинетика

Всасывание

Фармакокинетические исследования у людей показали, что абсолютная биодоступность занамивира после перорального введения низкая и составляет в среднем 2 %. Аналогичные исследования занамивира после пероральной ингаляции указывают на то, что системной абсорбции подвергается примерно от 4 % до 17 % введенной дозы, а максимальная концентрация в плазме крови, как правило, достигается в период от 1 до 2 ч после введения. Низкая степень всасывания препарата приводит к низким системным концентрациям, т.е. занамивир после пероральной ингаляции не оказывает значимого системного воздействия. Нет никаких доказательств изменения фармакокинетики препарата после многократных пероральных ингаляций.

Распределение

Связывание занамивира с белками плазмы крови очень низкое (< 10 %). Объем распределения занамивира у взрослых составляет около 16 л, что приблизительно соответствует объему внеклеточной жидкости.

После пероральной ингаляции занамивир осаждается на всем протяжении дыхательных путей в высоких концентрациях, обеспечивая доставку 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 медиана минимальной концентрации занамивира, измеренной в эпителиальном слое дыхательных путей (основное место репликации вируса гриппа), варьировала 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. Высокая концентрация занамивира в дыхательных путях обеспечивает быстрое начало ингибирования нейраминидазы вируса.

Метаболизм

Занамивир не подвергается метаболизму и выводится почками в неизмененном виде.

Выведение

Занамивир из системного кровотока полностью выводится в виде неизмененного препарата с мочой. У взрослых пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения занамивира составляет примерно 2–3 ч. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) период полувыведения из сыворотки крови возрастает примерно до 12–20 ч. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выведение занамивира не изучалось.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика занамивира изучалась в исследовании с открытым дизайном по оценке однократного введения при использовании небулайзера (10 мг) и порошкового ингалятора (10 мг) у 24 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. Системная концентрация у детей была сходна с таковой у взрослых при применении 10 мг занамивира в форме порошка для ингаляций.

Пациенты пожилого возраста

При ежедневном применении занамивира в виде ингаляции в терапевтической дозе 20 мг биодоступность препарата низкая и составляет 4–17 %, в результате чего значимая системная экспозиция занамивира у пациентов не достигается. Коррекция режима дозирования не требуется, поскольку маловероятно, что любые изменения фармакокинетического профиля, связанные с возрастом, будут иметь клинически значимые последствия.

Пациенты с нарушением функции почек

При ежедневном применении занамивира в виде ингаляции в терапевтической дозе 20 мг биодоступность препарата низкая и составляет 4–17 %, в результате чего значимая системная экспозиция занамивира у пациентов не достигается. Учитывая широкий диапазон безопасности занамивира, возможное увеличение экспозиции у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени не считается проблематичным и не требует коррекции режима дозирования при применении в виде ингаляции.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку занамивир не подвергается метаболизму, у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется проводить коррекцию режима дозирования.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А и В, у взрослых и у детей в возрасте 5 лет и старше;
- профилактика инфекции, вызываемой вирусом гриппа типа А и В, у взрослых и у детей в возрасте 5 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая аллергия на белок молока.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся бронхоспазмом (в том числе в анамнезе);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность

Результаты исследований на животных показали отсутствие клинически значимого влияния занамивира на фертильность самцов или самок.

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 сформулировать определенные выводы относительно безопасности применения занамивира во время беременности.

Исследования репродуктивной функции, проведенные на крысах и кроликах, показали, что занамивир проникает через плацентарный барьер, признаки тератогенного действия не выявлены. Результаты, полученные в исследовании перинатального и постнатального развития у крыс, продемонстрировали отсутствие клинически значимого влияния занамивира на развитие потомства. Однако данные о проникновении занамивира через плацентарный барьер у человека отсутствуют.

Поскольку опыт применения занамивира при беременности ограничен, возможность назначения занамивира во время беременности следует рассматривать только в случае, если считается, что ожидаемая польза для пациентки превышает любой возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Показано, что у крыс занамивир проникает в небольших количествах в грудное молоко. Однако информация о проникновении занамивира в грудное молоко у человека отсутствует.

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Реленза применяется только в виде пероральной ингаляции с помощью прилагаемого устройства Дискхалер.

Пациентам, которым совместно с препаратом Реленза назначены другие ингаляционные препараты (например, быстродействующие бронходилататоры), следует рекомендовать применять эти препараты до применения препарата Реленза.

Лечение

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Реленза составляет две ингаляции (2×5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней. Общая суточная доза составляет 20 мг. Для достижения оптимального эффекта лечение следует начинать как можно раньше (желательно в течение 2 дней) при появлении первых симптомов заболевания.

Дети

Коррекция режима дозирования не требуется. Лечение следует начинать как можно раньше (желательно в течение 36 часов) при появлении первых симптомов заболевания.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция режима дозирования не требуется.

Профилактика

Взрослые

Постконтактная профилактика

Рекомендуемая доза препарата Реленза для профилактики гриппа после тесного контакта с носителем инфекции составляет две ингаляции (2×5 мг) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Общая суточная доза составляет 10 мг. Период профилактического применения может быть увеличен до одного месяца, если период риска контакта с возбудителем инфекции превышает 10 дней. Лечение следует начать как можно раньше и в течение 36 часов после контакта с носителем инфекции.

Сезонная профилактика

Рекомендуемая доза препарата Реленза для профилактики гриппа в период вспышки заболевания в регионе составляет две ингаляции (2×5 мг) 1 раз в сутки до 28 дней.

Полный курс профилактического применения должен быть завершен в соответствии с назначением.

Дети

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

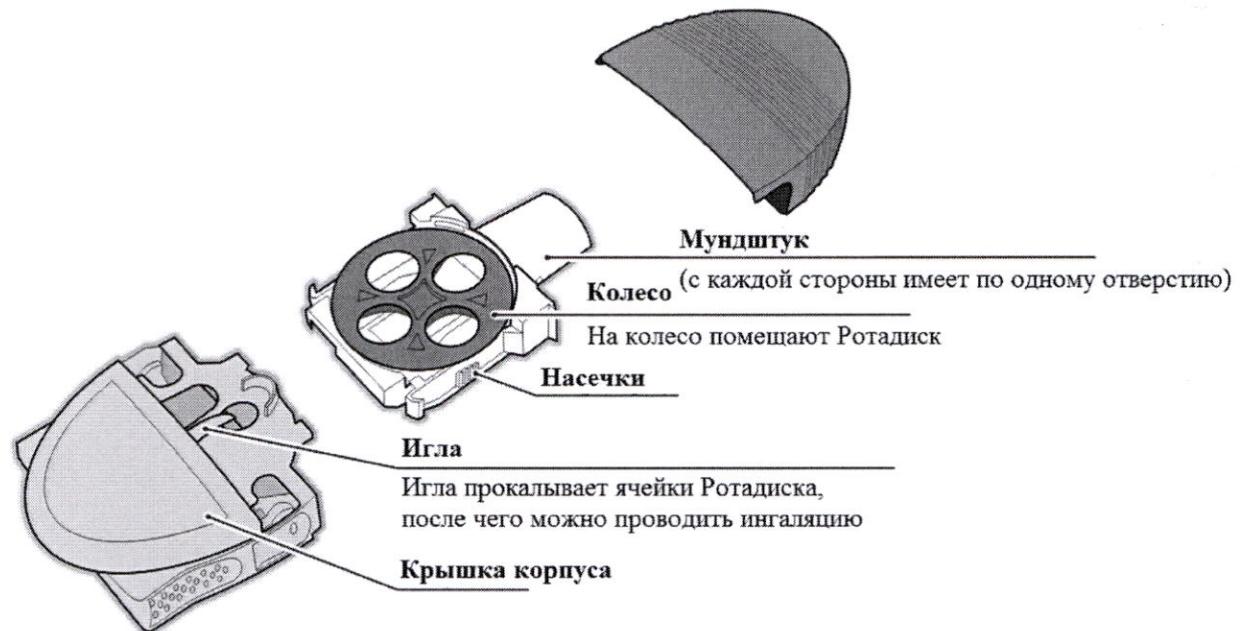
Коррекция режима дозирования не требуется.

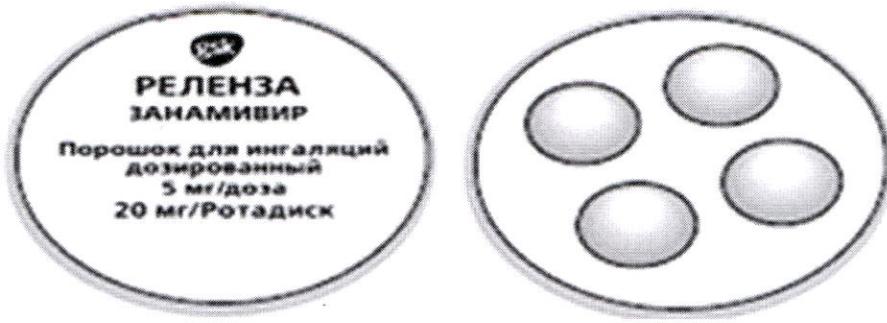
ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДИСКХАЛЕРА С РОТАДИСКАМИ

Устройство Дискхалер используется для ингаляций занамивира из Ротадиска.

Дискхалер состоит из трех частей:

- корпус с крышкой и пластиковой иглой для прокалывания ячейки Ротадиска;
- выдвижной лоток с мундштуком и вращающимся колесом, на которое помещается Ротадиск;
- чехол для мундштука.





Ротадиск помещают на колесо.

Не используйте по отдельности до ознакомления с пошаговой инструкцией.

Ротадиск является блистером с 4 ячейками, каждая из которых содержит 5 мг занамибира. Рекомендуемая доза препарата Реленза на прием составляет две ячейки (10 мг).

ВАЖНО!

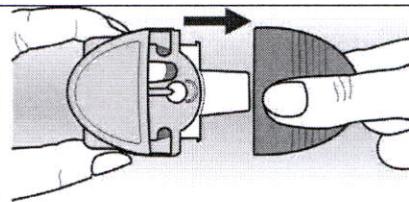
- Не следует прокалывать Ротадиск до его установки в устройство для ингаляций Дискхалер.
- Ротадиск может храниться в Дискхалере, однако блистер следует прокалывать непосредственно перед ингаляцией препарата.
- Следует поддерживать чистоту Дискхалера. После использования следует протереть мундштук чистой тканью и закрыть синим чехлом.

Пошаговая инструкция по использованию Дискхалера

Загрузка Ротадиска в Дискхалер

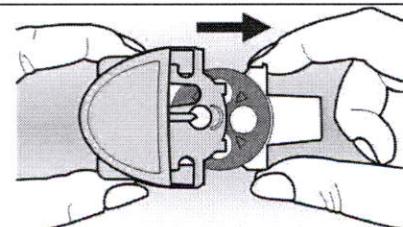
1. Снять синий чехол с мундштука.

Следует убедиться, что мундштук чистый внутри и снаружи.



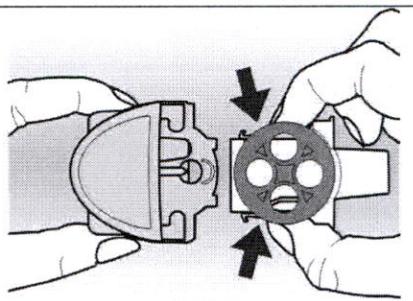
2. Осторожно вытянуть белый выдвижной лоток до выхода пластмассовых зажимов, взявшись за углы лотка.

Лоток следует вытянуть до упора, чтобы были видны насечки на боковой стороне зажимов.



3. Вытянуть белый лоток полностью, сжав большим и указательным пальцем насечки на боковых сторонах лотка.

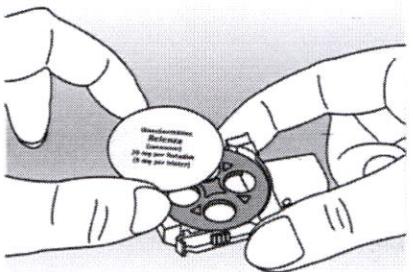
Лоток должен выдвигаться легко, без усилий.



4. Поместить новый Ротадиск на колесо.

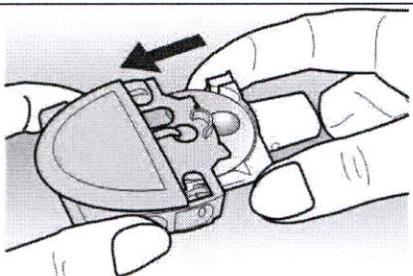
Ротадиск помещают на колесо этикеткой вверх и ячейками вниз.

Ячейки должны совпасть с отверстиями в колесе.



5. Вставить лоток обратно в корпус.

Если ингаляция не будет проведена сразу после установки Ротадиска, следует снова надеть на мундштук синий чехол.



Подготовка к ингаляции

Прокалывать Ротадиск следует только непосредственно перед ингаляцией.

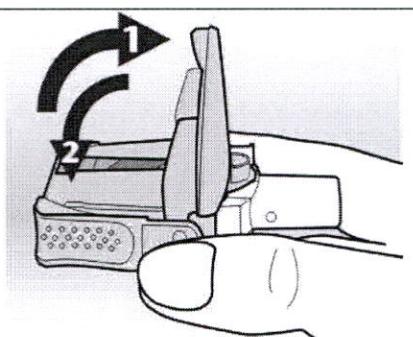
6. Держа Дискхалер горизонтально, поднять его крышку вверх до упора, чтобы проколоть верхнюю и нижнюю фольгу Ротадиска.

Крышка должна находиться в полностью вертикальном положении.

Закрыть крышку.

Дискхалер готов к использованию.

Дискхалер с проколотым Ротадиском следует держать горизонтально вплоть до момента ингаляции.



Держать горизонтально

Проведение ингаляции

7. Принять комфортное положение сидя.

Не поднося Дискхалер ко рту, сделать полный выдох.

Нельзя делать выдох в ингалятор. В противном случае можно выдуть порошок из блистера.

После полного выдоха поместить мундштук между зубами и плотно сжать губами. Не следует сжимать мундштук зубами или закрывать отверстия для воздуха по обе стороны мундштука.

Сделать один быстрый, глубокий вдох через рот. **ВАЖНО!** Следует делать вдох через рот, а не через нос.

Вынуть мундштук изо рта. Задержать дыхание, насколько возможно, затем медленно выдохнуть.



Держать горизонтально

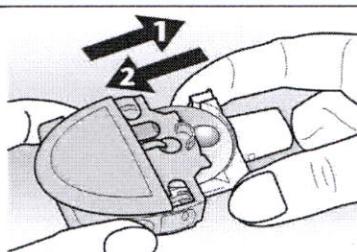
Подготовка следующей ячейки (вторая часть дозы)

8. Вытянуть выдвижной лоток до упора (не нажимать на зажимы и не вынимать лоток полностью) и вставить обратно.

При этом Ротадиск повернется на одну ячейку и будет готов для следующей ингаляции.

Повторить при необходимости, пока ячейка не встанет под иглой.

Для проведения ингаляции повторить шаги 6 и 7.



9. После завершения ингаляции (как правило, с использованием двух ячеек), протереть мундштук и закрыть синим чехлом.

Важно сохранять Дискхалер чистым.

Замена Ротадиска

10. Каждый Ротадиск содержит 4 ячейки. После четырех ингаляций следует извлечь пустой Ротадиск из Дискхалера и заменить на новый (шаги 1–5).

ВАЖНО! Дети должны использовать ингаляционное устройство под контролем взрослых.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях, включавших группы пациентов высокого риска (пациентов

пожилого возраста, а также пациентов, имеющих некоторые хронические заболевания), частота возникновения нежелательных реакций была сходной в группе занамибира в форме порошка для ингаляций и в группе плацебо.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи). Категории частоты сформированы на основании данных пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: аллергические реакции, включая отек рогоглотки.

Редко: анафилактические/анафилактоидные реакции, отек лица.

Нарушения психики

Частота судороги, спутанность сознания, нарушения поведения, галлюцинации, возбуждение, беспокойство, делирий были зарегистрированы при применении препарата Реленза у пациентов с гриппом, в основном среди детей и подростков. Судороги и психоневрологические симптомы также отмечались у пациентов с гриппом, не принимавших препарат Реленза.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: вазовагальные реакции (отмечались у пациентов с симптомами гриппа, такими как жар и обезвоживание, сразу же после ингаляции препарата Реленза).

Нарушения со стороны сердца

Частота аритмия, обморок.

неизвестна:

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: бронхоспазм, одышка, чувство стеснения или сдавливания в горле.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь.

Нечасто: крапивница.

Редко: тяжелые кожные реакции, включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

Во время пострегистрационного периода наблюдения были получены сообщения о передозировке занамивира для ингаляций. Описанные клинические признаки или симптомы были подобны наблюдавшимся при применении терапевтических доз занамивира для ингаляций и при основном заболевании. При изучении применения водного раствора занамивира без лактозы ингаляционно (через небулайзер) в дозе до 64 мг в сутки (примерно в 3 раза превышающей максимально рекомендуемую суточную дозу) побочные эффекты не зарегистрированы. Кроме того, побочные эффекты не зарегистрированы и при внутривенном применении занамивира в течение 5 дней в дозе до 1200 мг в сутки в условиях клинических исследований.

Лечение

Так как занамивир характеризуется низкой молекулярной массой, незначительным связыванием с белками плазмы крови и малым объемом распределения, ожидается возможность выведения препарата посредством гемодиализа. Дальнейшее ведение пациента должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В условиях *in vitro* занамивир не является субстратом изоферментов цитохрома P450 (CYP), Р-гликопroteина (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. В условиях *in vivo* занамивир выделяется с мочой в форме неизмененного препарата, и отсутствуют данные, свидетельствующие о метаболизме или преобразовании занамивира в печени. Клинически значимые лекарственные взаимодействия маловероятны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Инфекция, вызванная вирусом гриппа, может сопровождаться усилением гиперреактивности дыхательных путей. Зарегистрированы очень редкие сообщения о бронхоспазме и/или ухудшении дыхательной функции после ингаляции занамивира у пациентов во время лечения гриппа; у некоторых из этих пациентов отсутствовали заболевания дыхательных путей в анамнезе. В подобных случаях необходимо прекратить лечение занамивиром для ингаляций и обратиться к специалисту для проведения медицинского обследования. Пациенты с сопутствующими заболеваниями дыхательных путей, принимающие ингаляционный занамивир, должны иметь при себе быстродействующий бронходилататор.

У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой необходимо оценить предполагаемую пользу и возможный риск при применении препарата. Не следует назначать препарат Реленза, если не осуществляется надлежащий медицинский контроль. У пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лечение основного заболевания должно быть оптимизировано во время терапии препаратом Реленза. Пациент должен быть проинформирован о потенциальном

риске возникновения бронхоспазма.

Препарат Реленза, порошок для ингаляций дозированный, не должен использоваться для приготовления раствора и применяться через небулайзер или аппарат для искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Имеются сообщения о госпитализации пациентов с гриппом, которым назначался раствор, приготовленный из порошка для ингаляций занамивира и вводимый через небулайзер или аппарат ИВЛ. Кроме того, описан случай летального исхода, в котором сообщалось, что лактоза, входящая в состав препарата, спровоцировала обструкцию оборудования. В связи с этим, препарат Реленза должен применяться только с использованием прилагаемого устройства Дискхалер.

Грипп может сопровождаться различными неврологическими и поведенческими симптомами. В сообщениях, полученных в пострегистрационном периоде мониторинга (преимущественно наблюдавшихся у детей в Японии), отмечались судорожные припадки, делирий, галлюцинации и девиантное поведение у пациентов с гриппом, принимающих ингибиторы нейраминидазы, включая занамивир для ингаляций. Эти явления наблюдались преимущественно на ранних стадиях заболевания, часто характеризовались внезапным началом и быстрым разрешением. Причинно-следственная связь между приемом занамивира и вышеуказанными нежелательными явлениями не была установлена. При возникновении каких-либо психоневрологических симптомов необходимо оценить соотношение риска и пользы дальнейшего лечения занамивиром для каждого конкретного пациента.

Препарат Реленза не является заменой вакцинации для профилактики гриппа, и его применение не должно влиять на оценку населения для ежегодной вакцинации. Защита от гриппа сохраняется только в течение периода применения препарата. Препарат Реленза следует применять для лечения и профилактики гриппа только тогда, когда достоверные эпидемиологические данные свидетельствуют о распространении гриппа в регионе.

Препарат Реленза эффективен только в отношении заболеваний, вызванных вирусами гриппа. Нет никаких доказательств эффективности препарата Реленза в отношении любых заболеваний, вызванных другими агентами, кроме вирусов гриппа.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Данные отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для ингаляций дозированный, 5 мг/доза.

Ламинированный алюминиевый Ротадиск с 4 ячейками (блister круглой формы, имеющий по 4 симметрично расположенные ячейки), каждая из которых содержит 5 мг занамивира. По 5 Ротадисков (20 доз) в пластиковый флакон. По 1 пластиковому флакону вместе с Дискхалером и инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

СРОК ГОДНОСТИ

7 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (выпускающий контроль качества)

«Глаксо Вэллком Продакшн» / Glaxo Wellcome Production

Зона Индустрисель № 2, 23, рю Лавуазье, 27000 Эвро, Франция / Zone Industrielle No 2, 23
rue Lavoisier, 27000 Evreux, France

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские Холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.