

# Реленза - инструкция по применению

## Регистрационный номер:

ЛСР-00095

Торговое название препарата: Реленза

## Международное непатентованное название:

занамибир

## Лекарственная форма:

порошок для ингаляций дозированный.

## Состав препарата:

*активное вещество:* занамибир - 5 мг,  
*вспомогательные вещества* - лактозы моногидрат.

**Описание:** порошок от белого до почти белого цвета.

## Фармакотерапевтическая группа:

противовирусное средство

Код АТХ: J05AH01

## Фармакологические свойства

### Фармакодинамика

Занамибир - сильный и высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа). 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 дыхательных путей. Ингибирующая активность занамибира показана как *in vitro* так и *in vivo* и включает все 9 подтипов пейраминидаз вирусов гриппа, в том числе циркулирующие и вирулентные для различных видов. Половина ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) для штаммов вируса А и В, составляет от 0.09 до 95.2 пМ.

Репликация вируса гриппа ограничена клетками поверхностного эпителия дыхательных путей. Занамибир действует во внеклеточном пространстве, уменьшая воспроизведение обоих типов вируса гриппа (А и В) предотвращая выброс вирусных частиц из клеток поверхностного эпителия дыхательных путей. Эффективность занамибира при ингаляционном применении подтверждена в контролируемых клинических исследованиях. Использование занамибира в качестве терапии острых инфекций, вызванных вирусом гриппа, приводило к уменьшению выброса вируса (по сравнению с плацебо). Развития резистентности к занамивиру не зарегистрировано.

### Фармакокинетика

**Всасывание.** Абсолютная биодоступность низкая и составляет в среднем 2% после перорального введения. После пероральной ингаляции всасывается примерно от 10% до 20% введенной дозы. После однократного приема 10 мг максимальная концентрация в плазме крови  $C_{max}$  составила 97 нг/мл через 1.25 часа. Низкая степень всасывания приводит к низким системным концентрациям и незначимой площади под кривой «концентрация - время». Низкая степень всасывания сохраняется при повторных ингаляциях.

*Распределение:* после пероральной ингаляции занамивир осаждается в дыхательных путях а высоких концентрациях, обеспечивая доставку препарата к «входным воротам» инфекции. После ингаляции 10 мг занамивира в эпителиальном слое дыхательных путей концентрации превышали среднее значение половины ингибирующей концентрации для нейроаминидазы в 340 раз через 12 часов после ингаляции и в 52 раза через 24 часа, обеспечивая быстрое ингибирование вирусного фермента. Основные места осаждения - ротовая часть глотки и легкие (среднее 77,6% и 13,2 % соответственно).

*Метаболизм и выведение:* не подвергается метаболизму, выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения из плазмы крови после пероральной ингаляции варьирует от 2,6 до 5,05 часа. Общий клиренс составляет от 2,5 до 10,9л/ч.

### **Особые популяции пациентов**

*Пожилые:* биодоступность после введения терапевтической дозы 20 мг 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 контролируемом педиатрическом исследовании у 24 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 12 лет при использовании небулайзера (10 мг) и порошкового ингалятора (10 мг). Фармакокинетические параметры у детей не отличались от таковых у взрослых.

*Пациенты с нарушением функции почек:* при применении терапевтических доз 20 мг биодоступность низкая и составляет 10-20%, следовательно, системные концентрации занамивира незначительны. Учитывая широкий диапазон безопасности препарата, возможное увеличение системных концентраций у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени остается клинически незначимым и не требует коррекции режима дозирования.

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

### **Клиническая эффективность и безопасность**

Занамивир, применяемый в дозах, используемых при лечении гриппа, у здоровых, относящихся к группе риска (как правило, находившихся в контакте с заболевшими) облегчает симптоматику и сокращает продолжительность заболевания. Комбинированный анализ результатов 3 исследований показал, что медиана времени до облегчения симптомов заболевания сокращается до 1,5 дней у пациентов в группе занамивира по сравнению с пациентами в группе плацебо, ( $p < 0.001$ ). Количество осложнений снижалось в группе занамивира 171/769 (22%) по сравнению с плацебо 208/711 (29%) и относительный риск составил: 0.77; (95% CI: 0.65 to 0.92;  $p=0.004$ ). Использование антибиотиков для лечения осложнений после перенесенного гриппа также снижалось от 136/711 (19%) в группе плацебо до 110/769 (14%) в группе занамивира (относительный риск: 0.76; 95% CI: 0.60 to 0.95;  $p=0,021$ ). Оптимальная эффективность занамивира была показана в случае начала проведения лечения в максимально короткие сроки после появления первых симптомов заболевания.

Было показано, что занамивир также эффективен в качестве средства профилактики гриппа у детей старше 5 лет и у взрослых. Процент эффективной защиты составляет 67 -79% по сравнению с плацебо и 56-61% по сравнению с активным контролем.

### **Показания к применению**

Лечение инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А и В, у детей старше 5 лет и взрослых. Профилактика инфекции, вызываемой вирусом гриппа типа А и В, у детей старше 5 лет и взрослых.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

## **С осторожностью.**

Заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся бронхоспазмом (в том числе в анамнезе).

## **Применение при беременности и лактации**

Эффективность и безопасность занамивира при беременности и лактации не изучалась.

Экспериментальные исследования на животных показали, что занамивир проникает через плаценту и в грудное молоко, тем не менее не отмечено тератогенного эффекта или снижения фертильности или клинических проявлений каких-либо нарушений в пери- и постнатальном периодах.

Информации о проникновении через плацентарный барьер или в грудное молоко у человека нет.

Тем не менее, занамивир не следует применять во время беременности и в период грудного вскармливания, особенно в первом триместре, только если ожидаемая польза применения для матери превышает возможный риск для плода.

## **Способ применения и дозы**

Занамивир применяется только ингаляционно перорально. Для обеспечения правильного применения препарата следует использовать прилагаемый ДИСКХАЛЕР.

Пациентам, принимающим другие ингаляционные препараты (например, бронходилататоры), препарат Реленза следует применять только после этих препаратов.

### *Лечение*

*Взрослые и дети с 5 лет:* рекомендуемая доза занамивира составляет две ингаляции (2x5 мг) дважды в сутки в течение 5 дней. Общая суточная доза составляет 20 мг. Для достижения оптимального эффекта лечение должно быть начато при появлении первых симптомов заболевания.

*Пожилые пациенты:* не требуется коррекции режима дозирования.

*Пациенты с нарушением функции почек:* не требуется коррекции режима дозирования.

*Пациенты с нарушением функции печени:* не требуется коррекции режима дозирования.

### *Профилактика*

*Взрослые и дети с 5 лет:* рекомендуемая доза занамивира составляет две ингаляции (2x5 мг) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Общая суточная доза составляет 10 мг. Длительность приема может быть увеличена до 1 месяца, если риск заражения сохраняется более 10 дней (например, предполагается более длительный контакт с заболевшими).

*Пожилые пациенты:* не требуется коррекции режима дозирования.

*Пациенты с нарушением функции почек:* не требуется коррекции режима дозирования.

*Пациенты с нарушением функции печени:* не требуется коррекции режима дозирования.

## **Побочное действие**

В контролируемых клинических исследованиях частота возникновения нежелательных явлений сходна в группе занамивира и группе плацебо. Спонтанные сообщения содержали информацию о нежелательных реакциях на применение занамивира и классифицировались следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ), *Со стороны иммунной системы:* очень редко: ачлергические реакции, включая отёк лица и гортани.

*Со стороны дыхательных путей:* очень редко: бронхоспазм, затруднение дыхания.

*Со стороны кожи и её придатков:* очень редко: сыпь, крапивница, тяжелые кожные реакции, включая полиморфную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

## **Передозировка**

Случайная передозировка мало вероятна из-за особенностей самой формы выпуска, пути введения и низкой биодоступности после перорального приема занамивира. При ингаляционном применении 64 мг в сутки (более чем в 3 раза превышающей рекомендуемую суточную) не зарегистрировано побочных эффектов. Также они не зарегистрированы и при парентеральном применении в течение 5 дней 1200 мг в сутки.

## **Особые указания**

Зарегистрированы очень редкие отдельные сообщения о развитии бронхоспазма и/или

ухудшении функции дыхания после применения занамавира, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе. В случае развития одного из вышеперечисленных явлений следует прекратить прием занамивира и обратиться к врачу. Пациенты с заболеваниями дыхательных путей должны иметь в качестве средства скорой помощи короткодействующие бронходилататоры при лечении занамивиrom. Инфекция, вызванная вирусом гриппа, может быть ассоциирована с различными неврологическими и поведенческими расстройствами. В сообщениях, полученных в постмаркетинговом периоде (преимущественно зарегистрированные у детей в Японии), отмечались судорожные припадки, делирий, галлюцинации и девиантное поведение у пациентов, инфицированных вирусом гриппа и принимающих ингибиторы нейраминидазы, включая занамиwir. Эти явления наблюдались преимущественно на ранних стадиях заболевания, часто имели внезапное начало и быстрое наступление исхода. Причинно-следственная связь между приемом занамивира и вышеуказанными нежелательными явлениями не была доказана. При возникновении каких-либо психоневрологических симптомов необходимо оценить соотношение риск-польза дальнейшего лечения занамивиrom для каждого конкретного пациента.

### **Форма выпуска**

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

### **Срок годности**

7 лет.

Не использовать по истечению 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**

ГлаксоВэлком 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:*

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп.3, эт.5 Бизнес-Парк "Крылатские Холмы"

### **Инструкция по использованию Дискхалера с Ротадиcками.**

Устройство Дискхалер используется для ингаляций Ротадиcка (форма выпуска Релензы). Дискхалер состоит из следующих частей:

- корпус с крышкой и пластиковой иглой для прокалывания ячейки ротадиcка
- чехол для мундштука
- выдвижной лоток с мундштуком и вращающимся колесом, на которое помещается Ротадиcк

Ротадиcк состоит из 4 блистеров, каждый из которых содержит определенную дозу. Ротадиcк 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 чехол 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, сжавши большим и указательным пальцем насечки на боковой стороне зажимов.
4. Поместить Ротадиск на колесо ячейками вниз и вставить лоток обратно в Дискхалер.

#### *Проведение ингаляции.*

1. Поднять крышку Дискхалера вверх до упора, чтобы проколоть верхнюю и нижнюю фольгу Ротадиска. Закрыть крышку.

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

1. После полного выдоха поместить мундштук между зубами, плотно обхватить мундштук губами, не закрывая отверстий для воздуха по обе стороны мундштука. Сделать медленный глубокий вдох (обязательно через рот, а не через нос). Вынуть мундштук изо рта. Задержать дыхание насколько возможно. Медленно выдохнуть. Нельзя делать выдох в ингалятор.
2. Осторожно однократно выдвинуть выдвижной лоток до упора, не нажимая на зажимы, и задвинуть. При этом Ротадиск повернется на одну ячейку и готов для следующей ингаляции.

**ВАЖНО!** Прокалывать ячейку следует только непосредственно перед ингаляцией.

Для проведения повторных ингаляций повторить шаги 5 и 6. Замена пустого Ротадиска.

Каждый Ротадиск содержит 4 ячейки. После четырех ингаляций пустой Ротадиск заменить на новый (шаги 2 - 4).

**ВАЖНО!** Дети должны использовать ингаляционное устройство под контролем взрослых.