

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
РЕЛЕНЦА™
(RELENZA™)

Склад:

діюча речовина: занамівір;

1 доза препарату містить занамівіру 5 мг,

допоміжна речовина: лактози моногідрат (що містить молочний протеїн).

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій, дозований.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування.

Код АТС J05A H01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування та профілактика грипу типів А і В у дорослих і дітей (віком від 5 років).

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату.

Спосіб застосування та дози.

Реленца призначається для застосування лише у вигляді інгаляцій через рот із застосуванням Дискхалера. Хворих, яким необхідно застосовувати одночасно інші інгаляційні препарати, наприклад, швидкодіючі бронходилататори, необхідно поінструктувати, що ці препарати слід застосовувати перед Реленцою.

Лікування грипу.

Рекомендована доза Реленци – 2 інгаляції (2 x 5 мг) двічі на день, добова інгаляційна доза становить 20 мг. Тривалість лікування – 5 днів.

Для максимального позитивного ефекту лікування слід розпочинати якнайшвидше (у разі можливості – протягом двох днів) з моменту появи симптомів.

Профілактика.

Рекомендована доза Реленци – 2 інгаляції (2 x 5 мг) 1 раз на день протягом 10 днів (добова інгаляційна доза – 10 мг). Період застосування може бути збільшений до 1 місяця у разі збільшення періоду ризику понад 10 днів.

Діти. Немає необхідності зміни дози (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок і печінки. Немає необхідності змінювати дозу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку. Немає необхідності змінювати дозу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Інструкції для пацієнтів щодо використання дискхалера

Дискхалер – це пристрій, який застосовують разом з ротадиском для інгаляції препарату.

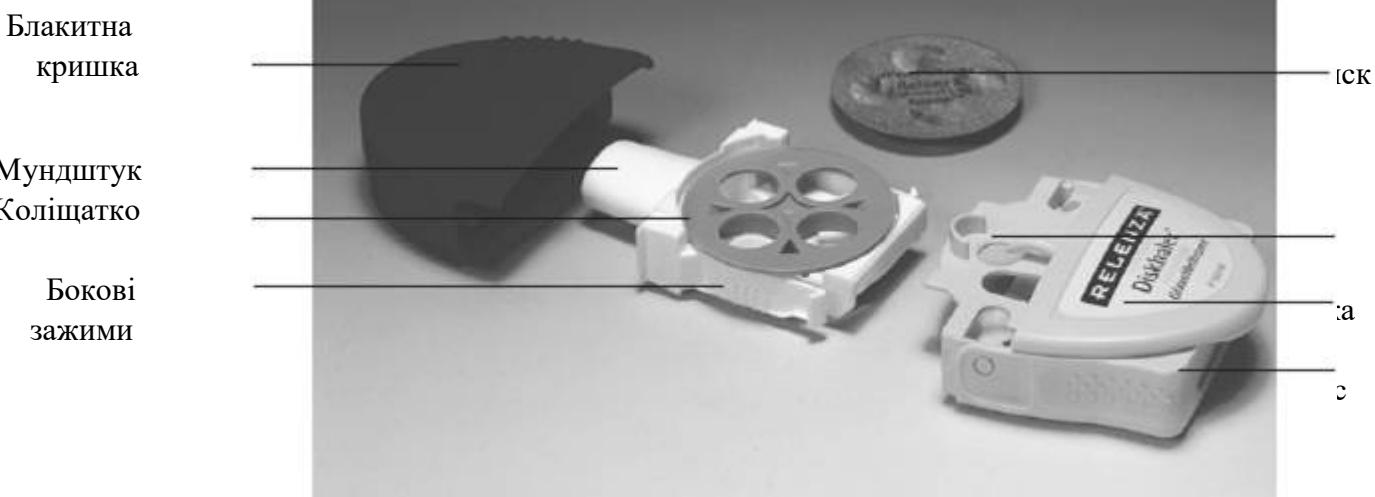
Порошкоподібний препарат вдихають у легені через рот. Для цього у пристрій дискхалер вставляють

ротадиск, що містить препарат в окремих чарунках; чарунки відкриваються при застосуванні інгалятора.

Ротадиск Реленца може постійно знаходитися у дискхалері, однак чарунку слід проколювати

безпосередньо перед інгаляцією. Недотримання цього правила призведе до порушення роботи дискхалера.

Складові частини дискхалера та для чого їх використовують



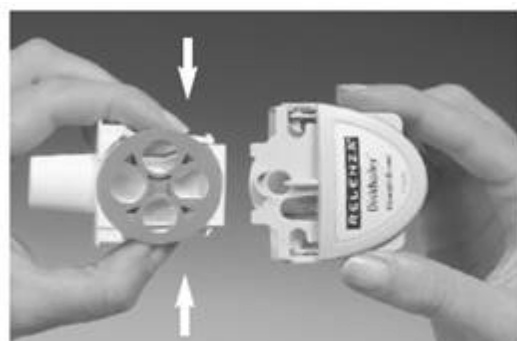
Дискхалер складається з:

- зовнішнього корпусу з відкидною кришкою та голкою для проколювання. Відкидання кришки спричиняє проколювання голкою чарунок ротадиску та робить препарат готовим для вдихання;
- кришки блакитного кольору, яка захищає мундштук, коли останній не використовується.

Ротадиски. Кожний ротадиск містить 4 чарунки, кожна з яких містить точну дозу препарату у вигляді сухого порошку. Ротадиск вставляється у темно-бежеве коліщатко. Попередження: не проколювати чарунки ротадиску до того, як він буде вставлений у дискхалер.

Коліщатко є складовою частиною білого висувного лотка з боковими зажимами та мундштуком.

Як вставити ротадиск у дискхалер:



1. Зняти блакитну кришку з мундштука і потягнути білий лоток вперед до упору.
2. Натиснути бокові зажими на білому лотку під коліщатком та обережно вийняти лоток з корпусу дискхалера.



Підготовка Дискхалеру до використання:

3. Помістити новий ротадиск у коліщатко, тримаючи його, як показано на малюнку, чарунками донизу, та обережно вставити лоток назад у корпус дискхалера.
4. Якщо не потрібно приймати дозу на момент, коли завантажили препарат, закрити мундштук блакитною кришкою та відкласти дискхалер, доки він не знадобиться.
1. Замінити використаний ротадиск, коли буде використаний препарат з усіх чотирьох чарунок.

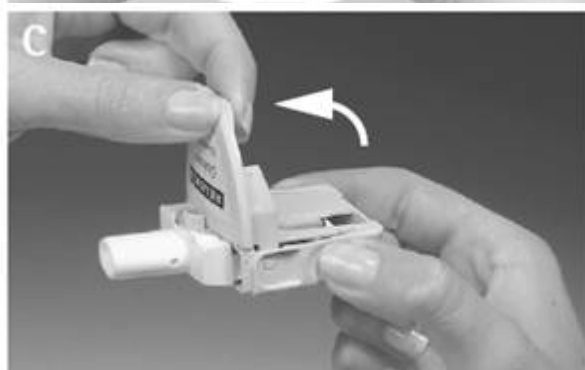


А) Зняти блакитну кришку та переконатися, що мундштук чистий усередині та зовні.

Перевірити наявність нового ротадиску під голкою.



В) Якщо видно, що чарунка під голкою проколота, потягнути білий лоток з корпусу до упору, а потім вставити його назад. Завдяки цьому коліщатко автоматично прокрутиться та підставить під голку нову чарунку. Якщо треба, повторити, поки під голкою не з'явиться нова чарунка.



С) Відкинути кришку до упору вертикально для того, щоб проколоти чарунку.

Необхідно проколоти обидві поверхні чарунки. Буде відчуватися деякий опір у момент проколювання верхньої та особливо нижньої поверхонь чарунки. Попередження: не намагатися підняти кришку, доки жолоб не буде повністю вставлено у корпус дискхалера або ж повністю витягнуто з нього.

Д) Після того, як прокололи чарунку, тримати дискхалер горизонтально, поки не зробите інгаляцію.

Закрити кришку.

Тепер дискхалер готовий для інгаляції.



Техніка інгаляції:



Е) Зробити максимально глибокий видих. Тримавши дискхалер на рівні рота, розмістити мундштук між зубами та губами, але не стискати його зубами. Не закривати отвори для повітря, розташовані з боків мундштука. Зробити повільний та максимально глибокий вдих через рот. Затримати дихання на кілька секунд і вийняти Дискхалер з рота. Продовжувати затримувати дихання якнайдовше.

Підготовка до наступної інгаляції:

щоб прийняти наступну дозу, повторити пункти В)-Е).

Після використання завжди протирати мундштук чистою м'якою ганчіркою та закривати блакитною кришкою. Важливо зберігати дискхалер чистим.

Після використання усіх чотирьох чарунок ротаdisk слід замінити на новий, як описано у пунктах 1-5.

Побічні реакції.

Дані, отримані у клінічних дослідженнях

Реленца добре переноситься при пероральному інгаляційному застосуванні. У ході клінічних досліджень, включаючи дослідження з участю пацієнтів з підвищеним ризиком (хворі літнього віку та пацієнти з деякими хронічними хворобами), побічні ефекти при призначенні Реленци і плацебо були подібними.

Дані післяліцензійного застосування

Побічні дії, що спричиняються застосуванням занамівіру, наведені нижче та класифіковані органами та системами та за частотою виникнення. Частота визначена як: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Порушення з боку імунної системи

Дуже рідко: реакції алергічного типу, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції, набряк ротоглотки та обличчя.

Порушення з боку нервової системи

Дуже рідко: швидко після інгаляції Реленци хворими з симптомами грипу повідомлялося про випадки виникнення вазовагальних реакцій, таких як лихоманка та дегідратація.

Порушення з боку дихальної системи

Дуже рідко: бронхоспазм, утруднене дихання.

Порушення з боку шкіри та підшкірної системи

Дуже рідко: висипання і кропив'янка.

Дуже рідко: тяжкі шкірні реакції, включаючи поліморфну еритему, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Порушення з боку психіки: судоми, психічні розлади, такі як пригнічення свідомості, ненормальна поведінка, галюцинації, делірії. Про ці симптоми були повідомлення при лікуванні Реленцою хворих на грип, головним чином дітей та підлітків. Про виникнення судом та психіатричних симптомів також повідомлялось у хворих на грип, які не лікувались Реленцою.

Передозування.

Випадкове передозування малоімовірне через фізичні обмеження формою препарату, шлях призначення та погану пероральну біодоступність (2-3 %) занамівіру. Дози досліджуваного (без лактози) водного розчину занамівіру до 64 мг на добу (приблизно в 3 рази вищі за максимально рекомендовану добову дозу), призначені шляхом пероральної інгаляції (небулайзером), не чинили побічної дії. Крім того, системне призначення шляхом внутрішньовенного введення до 1200 мг на добу протягом 5 днів також не мало побічних ефектів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування Реленци під час вагітності не встановлена.

Репродуктивні дослідження, проведені на щурах і кролях, показали, що занамівір проникає через плацентарний бар'єр. Дослідження на щурах не виявили будь-якої тератогенності, порушення фертильності або клінічно значимих порушень пері- та постнатального розвитку потомства, пов'язаних із занамівіром. Проте немає інформації про плацентарне проникнення занамівіру у людини.

Реленцу не слід застосовувати у період вагітності, особливо у I триместрі, крім тих випадків, коли можлива користь для хворої перевищує будь-який можливий ризик для плода.

Годування груддю

У щурів було показано, що занамівір екскретується у материнське молоко. Однак немає інформації про екскрецію занамівіру в грудне молоко людини.

Оскільки досвід застосування обмежений, використання занамівіру у період годування груддю призначається тільки в тому випадку, коли вірогідна користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для немовляти.

Діти.

Препарат не застосовують дітям віком до 5 років.

Особливості застосування.

Через обмежену кількість хворих на тяжку бронхіальну астму або інші хронічні респіраторні захворювання, яким було проведено лікування Реленцою, не було можливості продемонструвати ефективність та безпеку застосування препарату в цих групах. Перед застосуванням лікарського засобу пацієнтам з тяжкою бронхіальною астмою необхідно ретельно оцінити співвідношення користь/ризик, препарат не повинен призначатися без ретельного медичного нагляду та наявності відповідного обладнання, що може бути необхідним для лікування бронхообструкції. Ефективність препарату у лікуванні пацієнтів, старших за 65 років, також не була встановлена.

Грипозна інфекція може супроводжуватись посиленням гіперреактивності дихальних шляхів. Є поодинокі повідомлення про виникнення бронхоспазму та/або погіршення легеневої функції після застосування Реленци хворим, які лікувались від грипу. Деякі з цих пацієнтів не мали будь-яких захворювань дихальних шляхів в анамнезі. Кожен із таких пацієнтів має припинити лікування занамівіром і звернутись за медичною допомогою. Пацієнти із захворюваннями дихальних шляхів при застосуванні Реленци повинні мати при собі швидкодіючі бронходилататори (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порошок для інгаляції, що міститься у препараті Реленца, не можна додавати до розчинів, що використовуються для небулізації або механічної вентиляції. Повідомлялося про випадки, коли госпіталізованим хворим на грип застосовували порошок для інгаляцій з препарату Реленца шляхом небулізації або механічної вентиляції, що інколи закінчувались летально. Лактоза, що є у препараті, призводила до закупорки апарату, що порушувало функціонування апаратів для інгаляції. Препарат Реленца слід застосовувати лише у вигляді Дискусу – пристрою, в якому препарат випускається (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Препарат повинен використовуватись тільки у випадку, коли існують достовірні епідеміологічні дані, які свідчать про циркуляцію вірусу грипу серед населення.

Захворювання на грип може супроводжуватись різними неврологічними та поведінковими симптомами. За даними післяреєстраційного фармаконагляду були отримані повідомлення (головним чином з Японії при лікуванні дітей) про випадки судом, марення, галюцинацій та порушення поведінки у хворих на грип, які лікувались інгібіторами нейрамінідази, включаючи занамівір. Ці симптоми спостерігалися головним чином на початку захворювання, виникали раптово та швидко минали. Роль занамівіру у розвитку цих симптомів не встановлена. У разі виникнення нейропсихічних симптомів слід зважити на ризик та користь від продовження лікування для кожного хворого індивідуально.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Даних немає. Проте під час оцінки здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механізмами слід враховувати клінічний стан пацієнта та можливість виникнення нейропсихічних симптомів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Занамівір не зв'язується з білками, не метаболізується і не трансформується печінкою. Клінічно значимі взаємодії з іншими препаратами малоімовірні.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Занамівір є потужним і високоселективним інгібітором нейрамінідази, ферменту поверхні вірусу грипу. Вірусна нейрамінідаза сприяє вивільненню новоутворених вірусних частинок з інфікованої клітини і може полегшувати проникнення вірусу крізь слиз до оболонок епітеліальних клітин, сприяючи інфікуванню інших клітин. Пригнічення цього ферменту *як in vitro*, так і *in vivo* призводить до порушення реплікації вірусів грипу А та В, при цьому діючи на всі відомі підтипи нейрамінідази вірусу грипу А.

Активність занамівіру є позаклітинною. Вона зменшує поширення вірусів грипу А та В через пригнічення вивільнення віріонів грипу з епітеліальних клітин дихального тракту. Реплікація вірусів грипу обмежена поверхнею епітелію дихального тракту. Ефективність місцевого призначення занамівіру саме в цій ділянці підтверджена клінічними дослідженнями. Дослідні дані показали, що лікування гострого захворювання на грип занамівіром зменшує поширення вірусів з дихального тракту порівняно з плацебо без будь-якого ризику розвитку зменшеної чутливості вірусу до занамівіру.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Фармакокінетичні дослідження на людях показали, що повна пероральна біодоступність препарату низька (в середньому 2 %). Подібні дослідження занамівіру при вдиханні через рот показали, що приблизно 10-20 % дози підлягають системній абсорбції, при цьому пікова концентрація у сироватці крові спостерігається через 1-2 години. Погана абсорбція препарату призводить до низьких системних концентрацій, і таким чином, занамівір після пероральної інгаляції не спричиняє значної системної дії. Жодних змін кінетики після повторних пероральних інгаляцій не відбувається.

Розподіл.

Зв'язування з білками плазми є дуже низьким (< 10 %). Об'єм розподілення занамівіру у дорослих становить близько 16 л, що приблизно відповідає об'єму екстрацелюлярної рідини. Після пероральної інгаляції занамівір широко осідає в дихальних шляхах у високих концентраціях, таким чином досягаючи місця інфікування вірусом грипу. Високі концентрації занамівіру у респіраторному тракті призводять до швидкого початку інгібування вірусної нейрамінідази. Двома основними місцями осідання є ротоглотка і легені (в середньому 77,6 % і 13,2 % відповідно).

Метаболізм.

Встановлено, що занамівір виділяється нирками у незміненому вигляді і не підлягає метаболізму.

Елімінація.

Занамівір із системної циркуляції повністю елімінується у незміненому вигляді із сечею. Його кліренс після внутрішньовенного застосування близький до рівня гломерулярної фільтрації, визначеного за рівнем кліренсу креатиніну. У дорослих із нормальною функцією нирок період напіввиведення становить 2-3 години. У хворих із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) період напіввиведення занамівіру з плазми крові становить приблизно 12-20 годин. У хворих із термінальною стадією ниркової недостатності занамівір не вивчався.

Хворі з нирковою патологією.

При терапевтичній добовій дозі 20 мг біодоступність низька (10-20 %), тому занамівір не чинить значної системної дії. Враховуючи великий терапевтичний діапазон занамівіру, можливий підвищений ризик у хворих із тяжкою нирковою недостатністю не вважається проблемою і зменшення дози не потрібне.

Хворі з патологією печінки.

Занамівір не метаболізується, тому зменшення дози хворим з ураженнями печінки не потрібне.

Пацієнти літнього віку.

Ніяких змін фармакокінетики, пов'язаних з віком, у клініці не виявлено, і ніякі зміни дози не рекомендуються.

Діти.

Оцінку фармакокінетики занамівіру проводили у ході відкритого дослідження у 24 дітей віком від 3 місяців до 12 років з використанням небулайзера (10 мг) і сухого порошку (10 мг) для інгаляцій. Системний вплив у дітей був подібним до такого при використанні 10 мг порошку для інгаляцій у дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору порошок.

Термін придатності. 7 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Препарат складається з блістеру круглої форми із фольги (ротадиски) з чотирма рівномірно розміщеними чарунками, кожна з яких містить 5 мг занамівіру, і пристрою для вдихання порошку для інгаляцій дискхалеру. 5 ротадисків у пластиковій коробці та дискхалер упаковані в картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоВеллком Продакшн (Франція)/
GlaxoWellcomeProduction(France).

Адреса.

GlaxoWellcome Production 23, rue Lavoisier 27000 Evreux France/

«ГлаксоВеллком Продакшн», 23, рю Лавуаїє, 27000 Евре, Франція.