

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Relenza 5 mg/odmerek, odmerjeni prašek za inhaliranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka odmerjena količina praška za inhaliranje (en pretisni omot) vsebuje 5 mg zanamivirja. Pri vsaki inhalaciji bolnik iz ustnika Diskhaler-ja vdihne 4,0 mg zanamivirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Laktoza monohidrat (približno 20 mg, vsebuje mlečne beljakovine).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za inhaliranje, odmerjeni
bel do sivobel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje influence

V času kroženja virusov influence med prebivalstvom je zdravilo Relenza indicirano za zdravljenje influence A in influence B pri odraslih in otrocih (starih 5 let in starejših), ki imajo značilne simptome influence.

Preprečevanje influence

Zdravilo Relenza je indicirano za postekspozicijsko profilakso influence A in influence B pri odraslih in otrocih (starih 5 let in starejših), ki so bili v stiku z osebo iz skupnega gospodinjstva s klinično diagnozo bolezni (za otroke, stare od 5 do 11 let, glejte poglavje 5.1). V času izbruha bolezni med prebivalstvom se zdravilo Relenza lahko uporablja za sezonsko profilakso influence A in influence B, vendar le v izjemnih okoliščinah (npr. v primeru neujemanja med krožečim in cepilnim sevom in v primeru pandemije).

Zdravilo Relenza ni nadomestilo za cepljenje proti influenci. Primernost uporabe zdravila Relenza za preprečevanje influence je treba presoditi pri vsaki osebi posebej, glede na okoliščine in populacijo, ki potrebuje zaščito.

Pri uporabi protivirusnih zdravil za zdravljenje in preprečevanje influence je treba upoštevati uradna priporočila, variabilnost epidemiologije in vpliv bolezni v različnih geografskih področjih ter pri posameznih skupinah bolnikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Druga inhalacijska zdravila, npr. zdravila za zdravljenje astme, mora bolnik uporabiti preden uporabi zdravilo Relenza (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje influence

Zdravljenje se mora začeti čimprej, pri odraslih v 48 urah po nastopu simptomov, pri otrocih pa v 36 urah po nastopu simptomov.

Zdravilo Relenza je namenjeno izključno za peroralno inhalacijo s pomočjo priloženega pripomočka Diskhaler (Za navodila za pravilno uporabo, vključno s čiščenjem pripomočka, glejte razdelek »Navodila za uporabo Relenza Diskhalerja« v navodilu za uporabo). Pri takšni uporabi zdravilo doseže dihalne poti. Za vsako inhalacijo je treba uporabiti en pretisni omot.

Priporočeni odmerek zdravila Relenza za zdravljenje influence pri odraslih in otrocih, starejših od 5 let, sta dve inhalaciji (2 x 5 mg) dvakrat na dan, v trajanju pet dni. Skupni dnevni odmerek za inhalacijo je 20 mg.

Preprečevanje influence

Postekspozicijska profilaksa

Priporočeni odmerek zdravila Relenza za preprečevanje influence po tesnem stiku z okuženo osebo sta dve inhalaciji (2 x 5 mg) enkrat na dan, v trajanju 10 dni. Zdravljenje se mora začeti čimprej, najkasneje v 36 urah po stiku z okuženo osebo.

Sezonska profilaksa

Priporočeni odmerek zdravila Relenza za preprečevanje influence v času izbruha bolezni med prebivalstvom sta dve inhalaciji (2 x 5 mg) enkrat na dan, v trajanju največ 28 dni.

Okvara delovanja ledvic ali jeter: Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki: Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih z alergijo na mlečne beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih s hudo astmo ali z drugimi kroničnimi boleznimi dihal, bolnikih z nestabilnimi kroničnimi obolenji ter bolnikih z oslajenim imunskim sistemom (glejte poglavje 5.1), učinkovitosti in varnosti zdravila Relenza ni bilo mogoče dokazati, saj se je z njim zdravilo nezadostno število omenjenih bolnikov. Zaradi nezadostnih in dvomljivih podatkov učinkovitost zdravila Relenza pri preprečevanju influence v pogojih domače nege ni bila dokazana. Učinkovitost zanamivirja pri zdravljenju starostnikov (bolnikov, starih 65 let ali več) ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Relenza, so zelo redko poročali o bronhospazmu in/ali oslavitvi dihalne funkcije, ki sta lahko tudi akutna in/ali huda. Nekateri od teh bolnikov predhodno niso imeli nobene od bolezni dihal. Vsak bolnik, pri katerem se pojavi takšna reakcija, mora zdravljenje z zdravilom Relenza opustiti in nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Pri bolnikih s hudo astmo je zaradi nezadostnih izkušenj treba skrbno presoditi o vseh tveganjih v primerjavi s pričakovanimi koristmi. Zdravljenje z zdravilom Relenza se lahko uvede le v primeru zagotovljenega skrbnega zdravniškega nadzora in opreme, ki bo v primeru pojava bronhospazma nemudoma na voljo. Pri bolnikih, ki imajo persistentno astmo ali hudo KOPB, je treba med zdravljenjem z zdravilom Relenza zagotoviti optimalno zdravljenje osnovne bolezni.

Če zdravnik pri bolniku z astmo ali s kronično obstruktivno pljučno boleznijo presodi, da je zdravljenje z zanamivirjem primerno, mu mora pojasniti, da med zdravljenjem z zdravilom Relenza

obstaja tveganje za pojav bronhospazma in mora imeti hitro delujoči bronhodilatator vedno na voljo. Bolnikom, ki imajo predpisano vzdrževalno zdravljenje z inhalacijskim bronhodilatatorjem, je treba pojasniti, da morajo bronhodilatator uporabiti preden uporabijo zdravila Relenza (glejte poglavje 4.2).

Zanamivir v obliki praška za inhaliranje se ne sme pripraviti kot recepturno raztopino za uporabo z nebulizacijo ali mehanično ventilacijo. Opisani so bili primeri hospitaliziranih bolnikov z gripo, ki so prejeli raztopino zanamivirja v obliki praška za inhaliranje z nebulizacijo ali mehanično ventilacijo, vključno s smrtnim primerom, pri katerem je v poročilu opisano, da je laktoza v pripravku onemogočila pravilno delovanje opreme. Prašek za inhaliranje z zanamivirjem se sme uporabljati samo s priloženim pripomočkom (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Relenza vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaza ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Relenza ni nadomestilo za cepljenje proti influenci. Uporaba zdravila Relenza pri posameznikih ne sme vplivati na odločitev za letno cepljenje. Zaščita pred influenco traja le v času uporabe zdravila Relenza. Zdravilo Relenza se sme za zdravljenje in preprečevanje influence uporabljati le, če so na voljo zanesljivi epidemiološki podatki o kroženju virusa influence med prebivalstvom.

Zdravilo Relenza je učinkovito le proti boleznim, ki jih povzročajo virusi influence. O učinkovitosti zdravila Relenza pri katerikoli bolezni, katere povzročitelji niso virusi influence, ni dokazov.

Pri uporabi zdravila Relenza so poročali o nevropsihiatričnih dogodkih pri bolnikih z gripo, zlasti pri otrocih in mladostnikih. Zato je pri bolnikih potrebno natančno nadzirati spremembe vedenja in pri vsakem posameznem bolniku oceniti razmerje med koristjo in tveganjem za nadaljevanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na zanamivir

Zanamivir se izloča z ledvično filtracijo. Klinično pomembne interakcije med zdravilom Relenza in drugimi zdravili so malo verjetne.

Možnost vpliva zanamivirja na druga zdravila

Zanamivir ne zavira encimov CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 (CYP). Prav tako zanamivir ne vpliva na ledvične prenašalce OAT1, 2, 3 in 4, OCT1 in 2, OCT2-A, OCT3 in na uratni prenašalec hURAT1.

28-dnevno zdravljenje z zanamivirjem ni oslabilo imunskega odziva na cepivo proti gripi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Sistemska izpostavljenost zanamivirju je po inhalacijski uporabi majhna, toda podatkov o prehajanju zanamivirja preko placente pri človeku ni. Obstaja omejeno število podatkov o uporabi zanamivirja pri nosečnicah (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Relenza med nosečnostjo bolje izogniti, razen če je klinično stanje ženske takšno, da pričakovana korist za mater bistveno odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Sistemska izpostavljenost zanamivirju je po inhalacijski uporabi majhna, toda podatkov o izločanju zanamivirja v materino mleko pri človeku ni. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Relenza, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo klinično pomembnih učinkov zanamivirja na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zanamivir nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so že predhodno imeli bolezen dihal (astma, KOPB), so po uporabi zdravila Relenza redko poročali o akutnem bronhospazmu in/ali hudi oslabeledosti dihalne funkcije. Pri bolnikih brez predhodne bolezni dihal, so bila takšna poročila zelo redka (glejte poglavje 4.4).

Neželeni dogodki, ki bi lahko bili povezani z zdravljenjem so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in absolutno pogostnost. Pogostnost je definirana kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) ter neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: alergijski tip reakcij, vključno z orofaringealnim edemom

Redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, edem obraza

Bolezni živčevja

Občasni: pri bolnikih s simptomi gripe, npr. z zvišano telesno temperaturo in dehidracijo, so bile kmalu po inhaliranju zanamivirja opisane vazovagalne podobne reakcije.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: bronhospazem, dispneja, občutek stiskanja v žrelu ali konstrikcija žrela

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj

Občasni: urtikarija

Redki: hude kožne reakcije, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Psihiatrične motnje in bolezni živčevja

Pri bolnikih z influenco so pri uporabi zdravila Relenza poročali o konvulzijah in psihiatričnih dogodkih, kot so zmanjšana stopnja zavesti, nenavadno vedenje, halucinacije in delirij. O simptomih so poročali zlasti pri otrocih in mladostnikih. O konvulzijah in psihiatričnih dogodkih so poročali tudi pri pacientih z gripo, ki se niso zdravili z zdravilom Relenza.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Klinični znaki in simptomi, opisani pri prevelikem odmerjanju inhaliranega zanamivirja, so podobni tistim, ki so dokumentirani pri terapevtskih odmerkih inhaliranega zanamivirja in/ali pri osnovni bolezni.

Zdravljenje

Ker ima zanamivir majhno molekulsko maso, majhno vezavo na beljakovine in ker ima majhen volumen porazdelitve, je mogoče pričakovati, da se odstrani s hemodializo. Dodatno ukrepanje mora biti takšno, kot je klinično indicirano oziroma kot ga priporoča nacionalni center za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, Zaviralci nevraminidaz, Oznaka ATC: J05AH01

Mehanizem delovanja

Zanamivir je selektiven zaviralec nevraminidaze, površinskega encima virusa influence. *In vitro* prihaja do zaviranja nevraminidaze pri zelo nizkih koncentracijah zanamivirja (pri 0,64 nM – 7,9 nM je inhibicija za seve virusa influence A in B 50-odstotna). Virusna nevraminidaza omogoča sproščanje na novo nastalih virusnih delcev iz okuženih celic. Olajša lahko tudi dostop virusa preko sluzi do površja epitelijskih celic in tako omogoči virusno okužbo drugih celic. Zaviranje nevraminidaze se odraža tako z *in vitro* kot z *in vivo* zaviranjem replikacije virusa influence A in virusa influence B ter obsega vse znane podtipne nevraminidaze virusov influence A.

Zanamivir deluje zunaj celic. Z zaviranjem sproščanja virionov iz epitelijskih celic dihal zavira razmnoževanje virusa influence A in virusa influence B. Replikacija virusa influence je omejena na površinski epitelij dihal. Učinkovitost aplikacije zanamivirja lokalno v dihala je bila dokazana s kliničnimi študijami.

Odpornost

Selekcija odpornosti med zdravljenjem z zanamivirjem je redka. Zmanjšana občutljivost za zanamivir je povezana z mutacijami, ki povzročijo spremembe aminokislin v virusni nevraminidazi, virusnem hemaglutininu ali obeh. Med zdravljenjem z zanamivirjem so se pri humanih virusih in virusih z zoonotskim potencialom pojavile substitucije nevraminidaze, ki zmanjšujejo občutljivost za zanamivir: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Substitucija nevraminidaze Q136K (A/H1N1 in A/H3N2) daje visoko stopnjo odpornosti proti zanamivirju, vendar je selekcionirana med adaptacijo na celično kulturo in ne med zdravljenjem.

Klinični vpliv zmanjšane občutljivosti pri teh virusih ni znan in učinki specifičnih substitucij na občutljivost virusa za zanamivir so lahko odvisni od seva.

Navzkrižna odpornost

V preizkusih zavrtja nevraminidaze so opazali navzkrižno odpornost med zanamivirjem in oseltamivirjem ali peramivirjem. Številne substitucije aminokislin v nevraminidazi, ki se pojavijo med zdravljenjem z oseltamivirjem ali peramivirjem, zmanjšajo občutljivost za zanamivir. Klinični vpliv substitucij, povezanih z manjšo občutljivostjo za zanamivir in druge zaviralce nevraminidaze, je variabilen in je lahko odvisen od seva.

Substitucija H275Y je najpogostejša substitucija odpornosti proti nevraminidazi in je povezana z manjšo občutljivostjo za peramivir in oseltamivir. Ta substitucija ne vpliva na zanamivir, zato ostanejo virusi s substitucijo H275Y v polni meri občutljivi na zanamivir.

Klinične izkušnje

Zdravljenje influence

Zdravilo Relenza pri odraslih ublaži simptome influence in skrajša njeno trajanje v povprečju za 1,5 dni (razpon od 1 do 2,5 dni), kot je podrobneje prikazano v tabeli v nadaljevanju. Pri starostnikih (osebah starih 65 let ali starejših) in otrocih, starih 5 do 6 let, se srednji čas do ublažitve simptomov influence ni pomembneje skrajšal.

Učinkovitost zdravila Relenza je bila dokazana pri drugače zdravih odraslih, če se je zdravljenje začelo v 48 urah po pojavu simptomov in pri drugače zdravih otrocih, če se je zdravljenje začelo v 36 urah po pojavu simptomov. Pri bolnikih z boleznijo brez zvišane telesne temperature ($< 37,8^{\circ}\text{C}$) koristi zdravljenja niso bile opažene.

Izvedenih je bilo šest ključnih randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih študij paralelnih skupin III. faze (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 in NAI30009), v katerih so zanamivir uporabili za zdravljenje naravne okužbe z virusom influence A in B. V študijo NAI30008 so bili vključeni le bolniki z astmo ($n = 399$), KOPB ($n = 87$) ali astmo in KOPB ($n = 32$). V študijo NAI30012 so bili vključeni le starostniki (bolniki, stari 65 let ali starejši) ($n = 358$), v študijo NAI30009 ($n = 471$) pa le otroci, stari od 5 do 12 let. V omenjenih šest študij je bilo tako vključenih 2.942 bolnikov (*“Intent to Treat population”*), od katerih jih je 1.490 prejelo 10 mg zanamivirja dvakrat na dan v obliki peroralne inhalacije. Pri vseh šestih študijah III. faze je bil primarni opazovani dogodek enak, to je čas do ublažitve klinično pomembnih znakov in simptomov influence. Ublažitev je bila definirana kot: brez povišane telesne temperature, to je telesna temperatura $< 37,8^{\circ}\text{C}$ in mrzlica označena z ‘brez’ (‘enako kot normalno/brez’ v študiji NAI30012) ter glavobol, mialgija, kašelj in vnetje žrela označeni z ‘brez’ (‘enako kot normalno/brez’ v študiji NAI30012) ali ‘blago’ v trajanju 24 ur.

Primerjava srednjega časa (dnevi) do ublažitve simptomov influence:

Bolniki z influenco

Študija	Placebo	Zanamivir 10 mg v obliki inhalacije dvakrat na dan	Razlika v dnevih	(95 % interval zaupanja) p-vrednost
NAIB3001	n = 160 6,0	n = 161 4,5	1,5	(0,5; 2,5) 0,004
NAIA3002	n = 257 6,0	n = 312 5,0	1,0	(0,0; 1,5) 0,078

NAIB3002	n = 141 7,5	n = 136 5,0	2,5	(1,0; 4,0) < 0,001
Kombinirana analiza NAIB3001, NAIA3002 in NAIB3002	n = 558 6,5	n = 609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) < 0,001
Študija astma/KOPB				
NAI30008	n = 153 7,0	n = 160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Študija pri starostnikih				
NAI30012	n = 114 7,5	n = 120 7,25	0,25	(-2,0 do 3,25) 0,609
Študija pri otrocih				
NAI30009	n = 182 5,0	n = 164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) < 0,001

Pri vključeni populaciji (*"Intent to Treat (ITT) population"*) je bila razlika v času do ublažitve simptomov: pri kombinirani analizi študij NAIB3001, NAIA3002 in NAIB3002 1,0 dan (95 % interval zaupanja: 0,5 do 1,5), v študiji NAI30008 1,0 dan (95 % interval zaupanja: 0 do 2), v študiji NAI30012 1,0 dan (95 % interval zaupanja: -1,0 do 3,0) in v študiji NAI30009 0,5 dneva (95 % interval zaupanja: 0 do 1,5). Pri otrocih z visokim tveganjem so podatki nezadostni.

Pri kombinirani analizi bolnikov z influenco B (n = 163), od katerih se jih je 79 zdravilo z zanamivirjem, je bila opažena 2,0 dnevna korist zdravljenja (95 % interval zaupanja: 0,50 do 3,50).

Po analizah zbranih podatkov treh študij III. faze, izvedenih pri pretežno zdravih odraslih z influenco, je bila pojavnost zapletov pri osebah, ki so prejemale placebo 152/558 (27 %), pri osebah, ki so prejemale zanamivir, pa 119/609 (20 %) (relativno tveganje zanamivir:placebo 0,73; 95 % interval zaupanja: 0,59 do 0,90; p = 0,004). V študiji NAI30008, v katero so bili vključeni bolniki z astmo in KOPB, je bila pojavnost zapletov pri osebah z influenco, ki so prejemale placebo, 56/153 (37 %), pri osebah z influenco, ki so prejemale zanamivir, pa 52/160 (33 %) (relativno tveganje zanamivir: placebo 0,89; 95 % interval zaupanja: 0,65 do 1,21; p = 0,520). V študiji NAI30012, v katero so bili vključeni starostniki, je bila pojavnost zapletov pri osebah z influenco, ki so prejemale placebo, 46/114 (40 %), pri osebah z influenco, ki so prejemale zanamivir, pa 39/120 (33 %) (relativno tveganje zanamivir: placebo 0,80; 95 % interval zaupanja: 0,57 do 1,13; p = 0,256). V študiji pri otrocih (NAI30009) je bila pojavnost zapletov pri osebah z influenco, ki so prejemale placebo, 41/182 (23 %), pri osebah z influenco, ki so prejemale zanamivir, pa 26/164 (16 %) (relativno tveganje zanamivir: placebo 0,70; 95 % interval zaupanja: 0,45 do 1,10, p = 0,151).

V s placebom nadzorovani študiji, v katero so bili vključeni predvsem bolniki z blago/zmerno astmo in/ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), med zanamivirjem in placebom ni bilo opaziti klinično pomembnih razlik glede forsiranega ekspiracijskega volumna v 1. sekundi (FEV₁) ali vrednosti največjega pretoka zraka med izdihom (vrednost PEF). Vrednosti omenjenih dveh parametrov so bile izmerjene med ali po zaključku zdravljenja.

Preprečevanje influence

Učinkovitost zdravila Relenza pri preprečevanju naravne okužbe z virusom influence je bila dokazana z dvema študijama postekspozicijske profilakse v gospodinjstvih in dvema študijama sezonske profilakse med izbruhom influence med prebivalstvom. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v teh študijah je bila pojavnost simptomatske, laboratorijsko potrjene influence, ki je bila definirana kot prisotnost dveh ali več naslednjih simptomov: oralno izmerjena telesna temperatura 37,8 °C ali mrzlica, kašelj, glavobol, vneto grlo in bolečine v mišicah; in laboratorijsko potrjena influenza, bodisi

z izolacijo, uporabo polimerazne verižne reakcije (PCR) ali dokazom serokonverzije (definirana kot 4-kratno povišanje titra protiteles pri rekonvalescentih v primerjavi z izhodiščem).

Postekspozicijska profilaksa

Postekspozicijska profilaksa pri članih gospodinjstva osebe, ki je zbolela za influenco, je bila ovrednotena z dvema študijama. V 1,5 dneva po pojavu simptomov pri prvem obolelem je bilo vsako gospodinjstvo (vsi člani gospodinjstva, vključno z otroki, starimi 5 let in starejšimi) randomizirano na zdravilo Relenza v obliki 10 mg odmerka za inhaliranje enkrat na dan, v trajanju 10 dni, ali placebo v obliki za inhaliranje enkrat na dan, v trajanju 10 dni. Le v prvi študiji je bil tudi vsak prvi bolnik z influenco ("index case") randomiziran v isto skupino (zdravilo Relenza ali placebo) kot ostali člani gospodinjstva. V tej študiji se je odstotek gospodinjstev z najmanj enim novim bolnikom s simptomi influence zmanjšal, in sicer z 19 % (32 od 168 gospodinjstev) v gospodinjstvih, ki so prejemale placebo, na 4 % (7 od 169 gospodinjstev) v gospodinjstvih, ki so prejemale zdravilo Relenza (79 % učinkovitost zaščite, 95 % interval zaupanja: 57 % do 89 %, $p < 0,001$). V drugi študiji prvi bolniki z influenco niso bili zdravljeni, pojavnost simptomatske influence pa se je zmanjšala z 19 % (46 od 242 gospodinjstev) v gospodinjstvih, ki so prejemale placebo, na 4 % (10 od 245 gospodinjstev) v gospodinjstvih, ki so prejemale zdravilo Relenza (81 % učinkovitost zaščite, 95 % interval zaupanja: 64 % do 90 %, $p < 0,001$). V podskupinah influence A in influence B so bili rezultati podobni. V ti dve študiji je bilo vključenih skupaj 2.128 oseb, ki so bile v stiku z okuženo osebo. 553 otrok je bilo starih od 5 do 11 let (123 otrok, starih 5 do 6 let). V skupini otrok, starih 5 do 6 let, je bila pojavnost simptomatske, laboratorijsko potrjene influence naslednja: v prvi študiji v skupini, ki je prejemale placebo 4/33 (12 %), in v skupini, ki je prejemale zdravilo Relenza 1/28 (4 %), v drugi študiji pa v skupini, ki je prejemale placebo 4/26 (15 %), in v skupini, ki je prejemale zdravilo Relenza 1/36 (3 %). Pojavnost je dozdeveno skladna s pojavnostjo pri starejših starostnih kategorijah. Ker študiji nista mogli dokazati učinkovitosti zaščite pri posamezni starostni kategoriji, formalne analize po podskupinah niso bile izvedene.

Sezonska profilaksa

V času izbruha bolezni med prebivalstvom sta bili izvedeni dve študiji sezonske profilakse, ki sta ovrednotili zdravilo Relenza v obliki 10 mg odmerka za inhaliranje enkrat na dan v primerjavi s placebo v obliki za inhaliranje enkrat na dan, v trajanju 28 dni. V prvo študijo so bili vključeni necepljeni in drugače zdravi odrasli, stari 18 let ali starejši. V tej študiji se je pojavnost simptomatske influence zmanjšala s 6,1 % (34 od 554) v skupini, ki je prejemale placebo, na 2,0 % (11 od 553) v skupini, ki je prejemale zdravilo Relenza (67 % učinkovitost zaščite, 95 % interval zaupanja: 39 % do 83 %, $p < 0,001$). V drugo študijo so bile vključene izolirane osebe, stare 12 let ali starejše, z visokim tveganjem pojava zapletov zaradi influence. 67 % vključenih oseb je bilo sezonsko cepljenih. Visoko tveganje je bilo definirano kot: starost 65 let ali višja in kronične bolezni dihal ali srca in ožilja ali sladkorna bolezen. V tej študiji se je pojavnost simptomatske influence zmanjšala z 1,4 % (23 od 1.685) v skupini, ki je prejemale placebo, na 0,2 % (4 od 1.678) v skupini, ki je prejemale zdravilo Relenza (83 % učinkovitost zaščite, 95 % interval zaupanja: 56 % do 93 %, $p < 0,001$).

Zaradi nezadostnih in dvomljivih podatkov učinkovitost zdravila Relenza pri preprečevanju influence v pogojih domače nege ni bila dokazana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: S farmakokinetičnimi študijami je bilo pri ljudeh ugotovljeno, da je absolutna peroralna biološka uporabnost zdravila majhna (srednja 2 %; min 1 %; max 5 %). Podobne študije s peroralno inhaliranim zanamivirjem kažejo, da se sistemsko absorbira približno 4 do 17 % odmerka, pri čemer so največje koncentracije v serumu običajno dosežene v 1 do 2 urah. Nizke sistemske koncentracije so odraz slabe absorpcije zdravila. Po peroralni inhalaciji torej ne pride do pomembne sistemske izpostavljenosti zanamivirju. Ni dokazov o spremembi kinetike pri ponavljajočih se peroralnih inhalacijah odmerkov.

Porazdelitev: Zanamivir ni vezan na beljakovine (< 10 %). Volumen porazdelitve zanamivirja pri odraslih je približno 16 l; to je približno enako volumnu zunajcelične vode. Po peroralni inhalaciji se

zanamivir v velikih koncentracijah odlaga vzdolž dihalnih poti in s tem na mestu okužbe z virusom influence.

Biotransformacija: Dokazano je bilo, da se zanamivir izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki in se ne presnavlja.

Izločanje: Razpolovna doba zanamivirja v serumu po peroralni inhalaciji se giblje od 2,6 do 5,05 ure. Zanamivir se v celoti izloči z ledvično filtracijo. Celoten očistek se giblje od 2,5 do 10,9 l/h, kar je približek urinskega očistka. Izločanje preko ledvic je zaključeno v 24 urah.

Bolniki z okvaro ledvic: Pri inhaliranju zanamivirja se absorbira približno 4 do 17 % inhaliranega odmerka. Pri skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic, ki so med preskušanjem prejeli en sam intravenski odmerek zanamivirja, so bili vzorci odvzeti po 2 mg odmerku ali dva- do štirikratni pričakovani izpostavljenosti, doseženi z inhalacijo. Pri običajnem režimu odmerjanja (10 mg dvakrat na dan) je bila predvidena izpostavljenost v 5. dnevu 40-krat nižja od dopuščene pri zdravih osebah pri ponavljajočem se intravenskem dajanju. Glede na pomembnost lokalno doseženih koncentracij, nizko sistemsko izpostavljenost in prejšnjo toleranco za mnogo višje izpostavljenosti, prilagajanja odmerka ne svetujemo.

Bolniki z okvaro jeter: Zanamivir se ne presnavlja. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Starejši bolniki: Pri terapevtskem dnevnem odmerku 20 mg je biološka uporabnost majhna (4 do 17 %), zato bolniki niso pomembneje sistemsko izpostavljeni zanamivirju. Klinične posledice zaradi kakršnihkoli starostnih odstopanj v farmakokinetičnih lastnostih so malo verjetne, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrični bolniki: Izvedena je bila odprta študija z enim samim odmerkom, ki je pri 16 otrocih, starih od 6 do 12 let, ovrednotila farmakokinetiko zanamivirja. Otroci so prejeli 10 mg suhega praška za inhaliranje (s pomočjo Diskhaler-ja). Sistemska izpostavljenost je bila enaka kot pri odraslih po uporabi 10 mg odmerka v obliki praška za inhaliranje, vendar pa je bila opažena velika variabilnost v vseh starostnih skupinah. Variabilnost je bila bolj izražena pri mlajših otrocih. Pet bolnikov je bilo izključenih zaradi nedokazljivih koncentracij v serumu v vseh časovnih točkah ali 1,5 ure po prejemu odmerka, kar kaže na neustrezen vnos zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah splošne toksičnosti pomembnejša toksičnost zanamivirja ni bila ugotovljena. Zanamivir ni deloval genotoksično. Pri dolgotrajnih študijah karcinogenosti na podganah in miših klinično pomembni učinki niso bili opaženi.

Po intravenski uporabi zanamivirja v odmerkih do 90 mg/kg/dan niso opazili z zdravilom povezanih malformacij, toksičnosti za samice matere ali embriotoksičnosti ne pri brejih podganah ali kunkah ne pri njihovih plodovih. Po subkutani uporabi zanamivirja v dodatni študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so pri izpostavljenih mladičih med uporabo največjega odmerka 80 mg/kg trikrat na dan (skupni dnevni odmerek 240 mg/kg/dan) ugotovili večje incidenčne deleže različnih manjših skeletnih in visceralnih sprememb in variant, a večina jih je ostala v okviru izhodiščnih deležev pojavljanja pri proučevanih sevih v preteklosti. Na podlagi meritev AUC je odmerek 80 mg/kg (240 mg/kg/dan) povzročil izpostavljenost, ki je bila približno 1000-krat tolikšna kot je izpostavljenost med uporabo kliničnih inhaliranih odmerkov pri človeku. V študiji peri- in postnatalnega razvoja pri podganah niso ugotovili klinično pomembne okvare razvoja mladičev.

Intravenski odmerki do 90 mg zanamivirja na kg na dan niso vplivali na plodnost in reprodukcijsko funkcijo podganih samcev in samic, ki so prejemale zdravilo, ali poznejših generacij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat (vsebuje mlečne beljakovine).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

10 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Relenza prašek za inhaliranje je na voljo v okroglem disku iz aluminijske folije (Rotadisk) s štirimi enakomerno razporejenimi pretisnimi omoti. Za inhalacijo posameznega odmerka iz folijskega diska (odmerek predstavlja vsebina 2 pretisnih omotov) se uporablja plastičen pripomoček za inhaliranje (Diskhaler), ki je na voljo v škatli.

Škatla vsebuje 1 ali 5 folijskih diskov in Diskhaler.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

V pripomoček za inhaliranje (Diskhaler) je vložen disk, ki v posameznih pretisnih omotih vsebuje prašek za inhaliranje. Bolnik pripomoček za inhaliranje uporablja tako, da najprej prebode pretisni omot, nato pa z globokim vdihom preko ustnika vdihne prašek v dihalo. Podrobnejša navodila za uporabo so priložena škatli z zdravilom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/00/01329/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.09.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 24.08.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 12. 2023