

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relenza, 5 mg/dawkę proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dawka proszku do inhalacji (jedno miejsce w blistrze) zawiera 5 mg zanamiwiru (*Zanamivirum*).

Każda inhalacja (która opuszcza ustnik aparatu Diskhaler) zawiera 4,0 mg zanamiwiru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna (około 20 mg, zawiera białko mleka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony. Proszek o barwie białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt Relenza jest wskazany w leczeniu grypy typu A i typu B u dorosłych i dzieci (w wieku ≥ 5 lat), wykazujących objawy typowe dla grypy, w okresie występowania wirusa grypy w danym środowisku.

Zapobieganie grypie

Produkt Relenza jest wskazany u dorosłych i dzieci (w wieku ≥ 5 lat) w zapobieganiu grypie typu A i typu B, mogącej się rozwinąć w wyniku kontaktu z chorymi domownikami, u których potwierdzono klinicznie gripę (patrz punkt 5.1 dotyczący dzieci w wieku 5-11 lat). W wyjątkowych okolicznościach stosowanie produktu Relenza można rozważać w sezonowym zapobieganiu grypie typu A i typu B podczas epidemii grypy (np. jeśli występuje brak zgodności między szczepami krążącymi, a zawartymi w szczepionce oraz w sytuacji pandemii).

Relenza nie zastępuje szczepień przeciwko grypie.

Właściwe użycie produktu Relenza w zapobieganiu grypie należy określać indywidualnie dla danego przypadku, w zależności od okoliczności i populacji wymagającej ochrony.

Stosowanie leków przeciwwirusowych w leczeniu i zapobieganiu grypie powinno uwzględniać oficjalne zalecenia, czynnik epidemiologiczny i nasilenie choroby w poszczególnych rejonach geograficznych i populacjach pacjentów.

4.2 Dawkowane i sposób podawania

Leki stosowane wziewnie, np. leki stosowane w astmie, należy podawać przed zastosowaniem produktu Relenza (patrz punkt 4.4).

Leczenie grypy

Leczenie należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów u osób dorosłych oraz w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów u dzieci.

Produkt Relenza podawany jest do układu oddechowego tylko drogą inhalacji doustnej, za pomocą dołączonego aparatu do inhalacji Diskhaler (patrz punkt „Instrukcja „Krok po kroku” obsługi aparatu do inhalacji Diskhaler” w ulotce, w którym znajdują się wskazówki dotyczące prawidłowego stosowania, w tym czyszczenia urządzenia). Jedną dawkę proszku do inhalacji należy zużyć do jednej inhalacji.

Zalecana dawka produktu Relenza w leczeniu grypy u dorosłych i dzieci w wieku od 5 lat wynosi dwie inhalacje (2×5 mg) dwa razy na dobę przez 5 dni, co daje łączną inhalowaną dawkę 20 mg.

Zapobieganie grypie

Zapobieganie po kontakcie z wirusem

Zalecana dawka leku Relenza w zapobieganiu grypie w następstwie bliskiego kontaktu z zakażoną osobą wynosi dwie inhalacje (2×5 mg) raz na dobę przez 10 dni. Terapię należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, w ciągu 36 godzin po kontakcie z osobą zakażoną.

Zapobieganie sezonowe

Zalecana dawka leku Relenza w zapobieganiu grypie w czasie epidemii w danym środowisku wynosi 2 inhalacje (2×5 mg) jeden raz na dobę przez okres do 28 dni.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów z alergią na białko mleka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu ograniczonej liczby leczonych pacjentów z ciężką astmą lub innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego, pacjentów z niestabilnymi chorobami przewlekłymi i pacjentów z osłabioną czynnością układu immunologicznego (patrz punkt 5.1), nie jest możliwe wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Relenza w tych grupach. Z powodu ograniczonych i nierozstrzygających danych nie wykazano skuteczności produktu Relenza w zapobieganiu grypie w domach opieki. Skuteczność zanamowiru w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych produktem Relenza bardzo rzadko notowano wystąpienie skurczu oskrzeli i (lub) pogorszenie czynności układu oddechowego; zaburzenia te mogą być ostre i (lub) ciężkie. U niektórych z tych pacjentów nie stwierdzono w wywiadzie chorób układu oddechowego. Każdy pacjent, u którego wystąpią takie reakcje, powinien natychmiast odstawić zanamowir i poddać się badaniu lekarskiemu.

Z powodu ograniczonego doświadczenia, u pacjentów z ciężką astmą konieczne jest dokładne rozważenie ryzyka w stosunku do oczekiwanych korzyści, a produktu Relenza nie należy stosować,

jeśli nie jest dostępne właściwe zabezpieczenie medyczne na wypadek skurczu oskrzeli. U pacjentów z długotrwałą astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) należy optymalizować leczenie choroby podstawowej w trakcie stosowania produktu Relenza.

Jeżeli zanamowir zostanie uznany za odpowiedni do stosowania u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, pacjenta należy poinformować o ryzyku skurczu oskrzeli i powinien on mieć przy sobie szybko działający środek rozszerzający oskrzela. Pacjentów przyjmujących stale wziewne leki rozszerzające oskrzela należy poinformować, że należy stosować te leki przed użyciem produktu Relenza (patrz punkt 4.2).

Zanamowiru w postaci proszku do inhalacji nie należy stosować do doraźnego sporządzania roztworów do podawania drogą nebulizacji lub wentylacji mechanicznej. Donoszono o hospitalizowanych pacjentach chorych na grypę, którym roztwór, sporządzony z zanamowiru w postaci proszku do inhalacji, podano drogą nebulizacji lub mechanicznej wentylacji, w tym o przypadkach śmiertelnych, w których odnotowano zablokowanie prawidłowego działania aparatury przez laktosę wchodzącą w skład proszku. Zanamowir w postaci proszku do inhalacji należy podawać jedynie za pomocą dołączonego aparatu do inhalacji (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera laktosę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt Relenza nie zastępuje szczepienia przeciwko grypie i zastosowanie go nie może wpływać na decyzję o corocznym szczepieniu przeciwko grypie. Ochrona przed wirusami grypy trwa tak długo, jak długo podaje się produkt Relenza. Produkt Relenza można stosować w leczeniu grypy i jej zapobieganiu tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne świadczą o występowaniu epidemii grypy.

Produkt Relenza jest skuteczny jedynie w przypadkach chorób wywołanych przez wirus grypy. Nie ma żadnych dowodów na to, że produkt Relenza jest skuteczny w przypadku chorób wywołanych przez inne czynniki niż wirus grypy.

Odnotowano występowanie zdarzeń neuropsychiatrycznych podczas podawania produktu Relenza pacjentom z grypą, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. W związku z tym należy ściśle obserwować, czy u pacjenta nie występują zmiany zachowania oraz dla każdego pacjenta oceniać korzyści i ryzyko związane z kontynuowaniem leczenia (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Potencjalny wpływ innych leków na działanie zanamowiru

Zanamowir jest eliminowany z organizmu poprzez filtrację nerkową. Klinicznie istotne interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne.

Potencjalny wpływ zanamowiru na działanie innych leków

Zanamowir nie hamuje działania cytochromu P450 (CYP), enzymów CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4. Zanamowir nie ma również wpływu na transportery nerkowe OAT1,2,3 ani 4, OCT1 ani 2, OCT2-A, OCT3 ani na transporter moczanowy hURAT1.

Podawanie zanamowiru przez 28 dni nie osłabiło odpowiedzi immunologicznej organizmu na szczepionkę przeciw grypie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Po podaniu wziewnym ekspozycja ogólnoustrojowa na zanamowir jest niewielka; jednakże brak informacji na temat przenikania zanamowiru przez łożysko u ludzi. Istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 przypadków stosowania w ciąży) dotyczące stosowania zanamowiru u ciężarnych kobiet. Badania przeprowadzane na zwierzętach, nie wskazują bezpośrednich ani pośrednich szkodliwych efektów dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Relenza w trakcie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wskazuje na to, iż potencjalne korzyści z zastosowania u niej produktu leczniczego Relenza są zdecydowanie większe niż możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Po podaniu wziewnym ekspozycja systemowa na zanamowir jest niewielka; jednakże brak informacji dotyczących przenikania zanamowiru do mleka kobiety karmiącej piersią. Nie można wykluczyć ryzyka ekspozycji na zanamowir dla dziecka karmionego piersią. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać/zaprzestać terapii Relenzą, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia dziecka piersią, oraz korzyści z kontynuowania terapii u kobiety.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują, że zanamowir nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na płodność osobników płci żeńskiej ani męskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zanamowir nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu produktu Relenza u pacjentów, u których wcześniej występowały choroby układu oddechowego (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc) – rzadko, a u pacjentów, u których nie występowały wcześniej choroby układu oddechowego – bardzo rzadko notowano przypadki wystąpienia ostrego skurczu oskrzeli i (lub) ciężkiego pogorszenia czynności oddechowych (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane, uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z terapią, zostały przedstawione poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z bezwzględną częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$; $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$; $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje typu alergicznego, w tym obrzęk jamy ustnej i gardła.

Rzadko: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, obrzęk twarzy.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: u pacjentów z objawami grypy, takimi jak gorączka lub odwodnienie, zgłaszano reakcje wazowagalne występujące w krótkim czasie po podaniu zanamowiru.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli, duszność, uczucie napięcia lub zaciskania w gardle.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka.

Niezbyt często: pokrzywka.

Rzadko: ciężkie reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Odnotowano występowanie drgawek i objawów psychicznych, takich jak zaburzenia świadomości, nietypowe zachowanie, omamy i majaczenie u pacjentów z grypą, otrzymujących produkt Relenza. Objawy te zaobserwowano głównie u dzieci i młodzieży. Drgawki i objawy psychiczne odnotowano także u tych pacjentów z grypą, którzy nie otrzymywali produktu Relenza.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe zgłaszane w przypadkach przedawkowania wziewnie podawanego zanamiwiru są podobne do tych stwierdzanych podczas stosowania dawek terapeutycznych, i/lub do zgłaszanych w przebiegu choroby podstawowej.

Postępowanie

Przewiduje się, że zanamiwir ze względu na małą masę cząsteczkową, niewielki stopień wiązania się z białkami i małą objętość dystrybucji zostanie usunięty z organizmu na drodze hemodializy. Dalsze postępowanie powinno być zgodne z zaleceniami klinicznymi lub z rekomendacjami lokalnego centrum toksykologicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe, inhibitory neuraminidazy, kod ATC: J 05 AH 01.

Mechanizm działania

Zanamiwir jest selektywnym inhibitorem neuraminidazy – powierzchniowego enzymu wirusa grypy. Hamowanie neuraminidazy *in vitro* występuje przy bardzo małym stężeniu zanamiwiru (50% zahamowanie wirusa grypy typu A i typu B występuje przy stężeniu 0,64 nM – 7,9 nM). Wirusowa neuraminidaza ułatwia uwalnianie nowo powstałych cząstek wirusa z zakażonych komórek oraz przeniknięcie wirusa przez warstwę śluzu do komórek nabłonkowych, co umożliwia rozszerzanie się zakażenia na pozostałe komórki. Stwierdzone zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* hamujące

działanie na wirusy grypy typu A i B, obejmowało wszystkie podtypy neuraminidazy wirusa grypy typu A.

Zanamiwir działa zewnątrzkomórkowo. Ogranicza rozszerzanie się infekcji wirusowej grypy typu A i typu B poprzez hamowanie uwalniania zakaźnych cząstek wirusa z komórek nabłonkowych układu oddechowego. Replikacja wirusa grypy odbywa się w komórkach nabłonkowych układu oddechowego. Skuteczność miejscowego zastosowania zanamiwiru została potwierdzona w badaniach klinicznych.

Oporność

Wystąpienie oporności na leczenie zanamiwirem jest rzadkie. Obniżona wrażliwość na zanamiwir jest związana z mutacjami, które skutkują zmianami aminokwasów wirusowej neuraminidazy lub hemaglutyniny, lub też obydwu. Podstawienia neuraminidazy powodujące zmniejszoną wrażliwość na zanamiwir pojawiły się podczas stosowania zanamiwiru w hodowlach wirusów ludzkich oraz wirusów o potencjale wywołania choroby u zwierząt: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H1N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Podstawienie neuraminidazy Q136K (A/H1N1 oraz A/H3N2) wywołuje wysoki poziom oporności na zanamiwir, lecz jest zauważane podczas zastosowania w hodowlach komórkowych, a nie w trakcie samego leczenia.

Efekt kliniczny zmniejszonej wrażliwości tych wirusów jest nieznany, a wpływ swoistych podstawień na wrażliwość wirusów na zanamiwir może zależeć od szczepu.

Oporność krzyżowa

Oporność krzyżowa pomiędzy zanamiwirem a oseltamwirem lub peramiwirem została zaobserwowana w teście hamowania neuraminidazy. Niektóre podstawienia aminokwasów neuraminidazy, które wystąpiły w trakcie leczenia oseltamwirem lub peramiwirem, skutkowały obniżoną wrażliwością na zanamiwir. Znaczenie kliniczne podstawień powiązanych ze zmniejszoną wrażliwością na zanamiwir i inne inhibitory neuraminidazy jest zmienna i może zależeć od szczepu.

Podstawienie H275Y jest najczęściej spotykanym podstawieniem skutkującym opornością neuraminidazy i wiąże się ze zmniejszoną wrażliwością na peramiwir i oseltamiwir. To podstawienie nie ma wpływu na zanamiwir, stąd też wirusy z podstawieniem H275Y zachowują pełną wrażliwość na zanamiwir.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie grypy

Produkt Relenza zastosowany w leczeniu grypy zmniejsza u dorosłych nasilenie i czas trwania objawów średnio o 1,5 dnia (zakres od 0,25 do 2,5 dni), co przedstawiono w tabeli poniżej. Mediany czasu ustępowania objawów grypy u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz u dzieci w wieku 5-6 lat nie były znacząco zmniejszone w stosunku do pozostałych pacjentów. Skuteczność produktu Relenza wykazano u pacjentów bez współistniejących schorzeń, u dorosłych, gdy leczenie rozpoczynano w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów grypy oraz u dzieci, gdy leczenie rozpoczynano w ciągu 36 godzin od wystąpienia pierwszych objawów. Nie wykazano korzyści z leczenia u pacjentów z bezgorączkowym przebiegiem choroby ($< 37,8^{\circ}\text{C}$).

Przeprowadzono sześć kluczowych, wielośrodkowych, randomizowanych badań III fazy, z grupą kontrolną placebo w grupach równoległych (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 i NAI30009), dotyczących stosowania zanamiwiru w leczeniu pacjentów przypadkowo zarażonych wirusem grypy typu A i typu B. Badanie NAI30008 obejmowało tylko pacjentów z astmą ($n=399$), POChP ($n=87$) lub astmą i POChP ($n=32$), badanie NAI30012 obejmowało tylko pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) ($n=358$), a do badania NAI30009 ($n=471$) rekrutowano tylko dzieci w wieku od 5 do 12 lat. Populacja wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badań z zamiarem leczenia (ITT, ang. Intent To Treat) wynosiła 2942 pacjentów, z których 1490 otrzymywało 10 mg zanamiwiru dwa razy na dobę (bid) w inhalacji doustnej. Główny punkt końcowy wszystkich sześciu

badan był taki sam, to jest czas złagodzenia klinicznie istotnych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Dla wszystkich sześciu badań złagodzenie zostało w tych badaniach zdefiniowane jako brak gorączki (temperatura < 37,8 °C), ocena uczucia gorączki jako 'brak' ('tak samo jak normalnie / brak' w badaniu NAI30012) oraz odnotowanie bólu głowy, bólu mięśni, kaszlu i bólu gardła jako 'brak' ('tak samo jak normalnie / brak' w badaniu NAI30012) lub 'lekki' i utrzymywanie się tego stanu przez 24 godziny.

**Porównanie średniego czasu (dni) do wystąpienia złagodzenia objawów grypy:
populacja zakażona wirusem grypy**

<i>Badanie</i>	<i>Placebo</i>	<i>Zanamiwir w inhalacji 10 mg dwa razy na dobę</i>	<i>Różnica (dni)</i>	<i>(95% CI) wartość p</i>
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
Analiza połączona badań NAIB3001, NAIA3002 i NAIB3002	N=558 6,5	N=609 5,0	1,5	(1,0, 2,0) <0,001
Pacjenci z astmą lub POCHP				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5, 3,25) 0,009
Pacjenci w podeszłym wieku				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 do 3,25) 0,609
Dzieci				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5, 2,0) <0,001

W populacji wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badań z zamiarem leczenia (ITT) różnica w czasie ustępowania objawów wynosiła 1,0 dzień (95% CI: 0,5 do 1,5) w połączonej analizie badań NAIB3001, NAIA3002 i NAIB3002, 1,0 dzień (95% CI: 0 do 2) w badaniu NAI30008, 1,0 dzień (95% CI: -1,0 do 3,0) w badaniu NAI30012 i 0,5 dnia (95% CI: 0 do 1,5) w badaniu NAI30009. Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących dzieci z grupy wysokiego ryzyka.

W połączonej analizie badań z udziałem pacjentów z gripą wywołaną wirusem typu B (n = 163), w tym 79 leczonych zanamiwirem, zaobserwowano skrócenie leczenia o 2,0 dni (95% CI: 0,50 do 3,50).

We wspólnej analizie trzech badań III fazy, do których zakwalifikowano pacjentów z gripą, lecz bez innych chorób, częstotliwość powikłań wynosiła 152 na 558 (27%) w grupie otrzymującej placebo i 119 na 609 (20%) w grupie otrzymującej zanamiwir (ryzyko względne zanamiwir: placebo wynosi 0,73; 95% CI: 0,59 do 0,90, p=0,004). W badaniu NAI30008, do którego zakwalifikowano pacjentów z astmą i POChP, częstotliwość powikłań wynosiła 56 na 153 (37%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących placebo i 52 na 160 (33%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących zanamiwir (ryzyko względne zanamiwir: placebo wynosi 0,89; 95% CI: 0,65 do 1,21; p=0,520).

W badaniu NAI30012, do którego zakwalifikowano pacjentów w podeszłym wieku, częstotliwość ryzyka wyniosła 46 na 114 (40%) u pacjentów ze stwierdzoną grypą otrzymujących placebo i 39 na 120 (33%) u pacjentów ze stwierdzoną grypą otrzymujących zanamir (ryzyko względne zanamir: placebo wyniosło 0,80; 95% CI: 0,57 do 1,13; $p=0,256$). W badaniu NAI30009, z udziałem dzieci, częstotliwość powikłań wyniosła 41 na 182 (23%) u pacjentów z grypą otrzymujących placebo i 26 na 164 (16%) u pacjentów ze stwierdzoną grypą otrzymujących zanamir (ryzyko względne zanamir: placebo wyniosło 0,70; 95% CI: 0,45 do 1,10; $p=0,151$).

W badaniu kontrolowanym użyciem placebo u pacjentów, z których w większości zakwalifikowanych do badania występowała lekka lub umiarkowana astma i (lub) POChP, nie było u pacjentów przyjmujących zanamir lub placebo znamiennych klinicznie różnic w natężonej objętości wydechowowej w 1. sekundzie (FEV_1) lub szczytowym przepływie wydechowym (PEFR), mierzonych podczas lub po zakończeniu leczenia.

Zapobieganie grypie

Skuteczność produktu Relenza w zapobieganiu nabytej w sposób naturalny grypie wykazano w dwóch badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki po kontakcie z osobą chorą na grypę mieszkającą we wspólnym gospodarstwie domowym oraz dwóch badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki podczas sezonowej epidemii grypy. Głównym punktem końcowym w tych badaniach była częstość występowania objawowej, potwierdzonej laboratoryjnie grypy, definiowana jako występowanie dwóch lub więcej następujących objawów: temperatura $37,8^{\circ}\text{C}$ mierzona w jamie ustnej lub odczuwana gorączka, kaszel, ból głowy, ból gardła, bóle mięśni oraz potwierdzenie laboratoryjne: posiew, PCR lub serokonwersja (definiowana jako 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał u rekonwalescenta w stosunku do wartości początkowej).

Zapobieganie po kontakcie z wirusem

Skuteczność zanamiru w zapobieganiu rozwojowi zakażenia po kontakcie z osobą chorą na grypę sprawdzano w dwóch badaniach klinicznych, w których brały udział osoby przebywające we wspólnym gospodarstwie domowym. W ciągu 1,5 dnia od wystąpienia objawów grypy do każdego gospodarstwa domowego (wszystkich członków rodziny w wieku ≥ 5 lat) losowo przyporządkowywano produkt Relenza w dawce 10 mg lub placebo, podawane w inhalacji raz na dobę przez 10 dni. Tylko w pierwszym badaniu każdemu pierwszemu choremu przydzielano losowo ten sam produkt co pozostałym domownikom (Relenza lub placebo). W tym badaniu odsetek gospodarstw domowych ze stwierdzonym co najmniej jednym nowym przypadkiem grypy w rodzinie został zmniejszony z 19% (32 ze 168 gospodarstw) w przypadku placebo do 4% (7 ze 169 gospodarstw domowych) w przypadku produktu Relenza (79% skuteczności ochronnej; 95% CI: 57% do 89%; $p < 0,001$). W drugim badaniu pierwsi chorzy nie byli leczeni, a częstotliwość objawów grypy została zmniejszona z 19% (46 z 242 gospodarstw domowych) u osób otrzymujących placebo do 4% (10 z 245 gospodarstw domowych) u osób otrzymujących produkt Relenza (81% skuteczność ochronna; 95% CI: 64% do 90%; $p < 0,001$). Rezultaty były bardzo podobne w podgrupach pacjentów z grypą typu A, jak i typu B. W badaniach tych, do których zakwalifikowano ostatecznie 2128 pacjentów, którzy mieli kontakt z osobą chorą na grypę, 553 dzieci było w wieku od 5 do 11 lat, z czego 123 dzieci było w wieku od 5 do 6 lat. Częstość występowania objawowej, potwierdzonej laboratoryjnie grypy, w grupie 5-6-latków (placebo vs. zanamir) wyniosła 4 na 33 (12%) (placebo) i 1 na 28 (4%) (zanamir) w pierwszym badaniu oraz 4 na 26 (15%) (placebo) i 1 na 36 (3%) (zanamir) w badaniu drugim, co wydaje się być zgodne z wynikami badań w wyższej kategorii wiekowej. Ponieważ jednak badania te nie były badaniami mającymi na celu ustalenie skuteczności ochronnej w poszczególnych kategoriach wiekowych, nie wykonano formalnej analizy podgrup.

Sezonowe zapobieganie grypie

Dwa badania kliniczne dotyczące profilaktyki sezonowej oceniały podawanie produktu Relenza 10 mg w porównaniu z placebo, podawanych w inhalacji raz na dobę, przez 28 dni podczas sezonowej epidemii grypy. W pierwszym badaniu, do którego zakwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, nie zaszczepionych przeciwko grypie, nie obciążonych innymi chorobami, częstotliwość występowania objawowej grypy została zmniejszona z 6,1% (34 z 554) po zastosowaniu placebo do 2,0% (11 z 553)

po zastosowaniu produktu Relenza (67% skuteczność ochronna; 95% CI: 39% do 83%; $p < 0,001$). Do drugiego badania zakwalifikowano mieszkających we wspólnym gospodarstwie domowym pacjentów w wieku ≥ 12 lat o wysokim ryzyku powikłań grypy, gdzie 67% uczestników otrzymało szczepionkę w sezonie, w którym prowadzono badanie. Wysokie ryzyko definiowane jest jako osoba w wieku ≥ 65 lat oraz osoby z przewlekłymi chorobami płuc lub układu krążenia lub chore na cukrzycę. W badaniu tym częstość występowania objawowej grypy zmniejszyła się z 1,4% (23 z 1685) po podaniu placebo do 0,2% (4 z 1678) po podaniu produktu Relenza (83% skuteczność ochronna; 95% CI: 56% do 93%, $p < 0,001$).

Z powodu ograniczonych i nierozstrzygających danych skuteczność produktu Relenza w zapobieganiu grypie w domach opieki i nie została ustalona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania farmakokinetyczne u ludzi wykazują, że całkowita biodostępność leku po podaniu doustnym jest mała (średnia wynosi 2%, minimalna i maksymalna odpowiednio 1% i 5%). Podobne badania z podawaniem zanamiwiru w postaci inhalacji doustnej wykazują, że około 4-17% jest wchłaniane do krążenia ogólnego, a maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 1-2 godzinach.

Słabe wchłanianie leku powoduje, że zanamiwir osiąga małe stężenie w surowicy krwi i nie występuje znaczące ogólnoustrojowe narażenie na zanamiwir po inhalacji doustnej. Nie obserwuje się zmian kinetyki leku po wielokrotnym podaniu w postaci inhalacji doustnej.

Dystrybucja

Zanamiwir nie wiąże się z białkami ($<10\%$). Objętość dystrybucji zanamiwiru u osób dorosłych wynosi około 16 l, co jest zbliżone do objętości wody pozakomórkowej. Po zastosowaniu w postaci inhalacji doustnej zanamiwir gromadzi się w wysokim stężeniu w całym układzie oddechowym, a więc w miejscach, gdzie przebiega proces chorobowy grypy.

Metabolizm

Zanamiwir, jak wykazano, nie jest metabolizowany i jest w całości wydalany przez nerki w niezmienionej postaci.

Eliminacja

Okres półtrwania zanamiwiru w surowicy po podaniu w postaci inhalacji doustnej wynosi od 2,6 do 5,05 godziny. Jest całkowicie wydalany w postaci niezmienionej na drodze filtracji nerkowej. Całkowity klirens leku odniesiony do klirensu w moczu wynosi od 2,5 do 10,9 l/h. Wydalanie przez nerki zostaje zakończone w ciągu 24 godzin.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Po zastosowaniu zanamiwiru w postaci inhalacji doustnej jego wchłanianie wynosi w przybliżeniu 4-17% zażytej dawki. W badaniach klinicznych zanamiwiru podawanego dożylnie w pojedynczej dawce, w grupach z ciężkim uszkodzeniem nerek, próbki były pobierane po podaniu dawki 2 mg lub dawki dwukrotnie bądź czterokrotnie większej niż powodująca spodziewane narażenie po podaniu leku w postaci inhalacji. Stosując zwykłe dawkowanie (10 mg dwa razy na dobę) przewidywane narażenie w 5. dniu jest 40-krotnie mniejsze niż to, które było tolerowane u zdrowych osób po wielokrotnym dożylnym podaniu leku. Biorąc pod uwagę znaczenie miejscowego stężenia, małego narażenia ogólnoustrojowego i uprzedniej tolerancji na znacznie większe narażenie, nie zaleca się modyfikacji dawek.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Zanamiwir nie jest metabolizowany w organizmie i dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Po dobowej dawce terapeutycznej 20 mg biodostępność jest mała (4-17%) i w związku z tym nie obserwuje się u pacjentów znaczącego zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na zanamiwir. Jakakolwiek zmiana parametrów farmakokinetycznych, mogąca wystąpić z wiekiem, nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego i nie powoduje konieczności zmiany dawkowania.

Dzieci

W badaniu otwartym dawki pojedynczej (10 mg) oceniano farmakokinetykę zanamiwiru u 16 dzieci, w wieku od 6 do 12 lat, z zastosowaniem produktu w postaci suchego proszku do inhalacji (aparat Diskhaler). Narażenie ogólnoustrojowe było zbliżone do występującego po podaniu proszku w inhalacji w dawce 10 mg u osób dorosłych, natomiast zmienność była duża we wszystkich grupach wiekowych i bardziej widoczna u najmłodszych dzieci. Pięciu pacjentów wykluczono z udziału z powodu niewykrywalnego stężenia leku w surowicy krwi we wszystkich punktach czasowych lub 1,5 godziny po podaniu dawki, co sugeruje nieodpowiednie podanie leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólne badania toksyczności nie wykazały jakiegokolwiek znaczącej toksyczności zanamiwiru. Zanamiwir nie wykazywał działań genotoksycznych ani nie obserwowano klinicznie istotnych działań w długotrwałych badaniach rakotwórczości u szczurów i myszy.

Nie zaobserwowano powiązanych ze stosowaniem leku przypadków wad rozwojowych, objawów toksyczności u matki ani embriotoksyczności u ciężarnych szczurów i królików oraz ich płodów po podaniu dożylnego zanamiwiru w dawkach do 90 mg/kg mc./dobę. W przeprowadzonym u szczurów dodatkowym badaniu rozwoju zarodków i płodów, po podskórnym podaniu zanamiwiru zaobserwowano wzrost częstości występowania różnego rodzaju pomniejszych zmian w obrębie szkieletu i narządów wewnętrznych u potomstwa narażonego na najwyższą dawkę 80 mg/kg mc., podawaną trzy razy na dobę (240 mg/kg mc./dobę; całkowita dawka dobową). Większość z tych zmian pozostawała w granicach częstości stwierdzanej we wcześniejszych badaniach na szczurach. Jak wynika z pomiarów AUC (poła pod krzywą) dawka 80 mg/kg mc. (240 mg/kg mc./dobę) powoduje prawie 1000-krotnie większą ekspozycję niż ekspozycja u człowieka po podaniu klinicznej dawki wziewnej zanamiwiru. W badaniach rozwoju około- i poporodowego przeprowadzonych na szczurach, nie zaobserwowano klinicznie istotnego upośledzenia rozwoju potomstwa.

Dożylne dawki zanamiwiru aż do 90 mg/kg mc./dobę nie miały wpływu na płodność ani funkcje reprodukcyjne leczonych szczurów płci męskiej i żeńskiej, ani kolejnego ich pokolenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

10 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do inhalacji Relenza pakowany jest w blistry krążkowe z folii aluminiowej (Rotadisk) z czterema regularnie rozmieszczonymi dawkami. Do opakowania jest dołączony plastikowy aparat do inhalacji Diskhaler.

Opakowanie zawiera 1 lub 5 blistrów krążkowych z folii aluminiowej (Rotadisk) w plastikowym pojemniku oraz aparat do inhalacji Diskhaler. Całość w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W aparacie do inhalacji (Diskhaler) umieszcza się blister krążkowy, zawierający 4 pojedyncze dawki proszku do inhalacji. Blistry są przebijane w aparacie Diskhaler i podczas głębokiego wdechu 1 dawka proszku może być przez ustnik aparatu zainhalowana do układu oddechowego. Szczegółowa instrukcja użycia dołączona jest do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10.07.2007 r. / 10.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.