Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Relenza 5 mg/dávka dávkovaný prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka prášku k inhalaci (1 blistr) obsahuje 5 mg zanamiviru.
Jedna dodaná dávka (množství, které opustí náustek diskhaleru) obsahuje 4,0 mg zanamiviru.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy (přibližně 20 mg; obsahuje mléčné proteiny).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Popis přípravku: bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba chřipky
Přípravek Relenza je indikován k léčbě chřipky typu A a B u dospělých a dětí (≥ 5 let), kteří mají typické příznaky chřipky při výskytu chřipkového onemocnění v okolí.

Prevence chřipky
Relenza je indikována k postexpoziční profylaxi chřipky typu A a B u dospělých i dětí (≥ 5 let), ke snížení přenosu v domácnostech s jednotlivci s klinicky diagnostikovanými příznaky (viz bod 5.1 děti ve věku 5–11 let). Za zvláštních okolností se může zvážit použití přípravku Relenza k sezónní profylaxi chřipky typu A a B (v případě, kdy vakcína antigenně srovnatelná s cirkulujícím virem chřipky není dostupná, nebo v případě pandemie).

Relenza není určena k náhradě vakcíny proti chřipce. Vlastní užití přípravku Relenza k prevenci chřipky by mělo být stanoveno případ od případu v závislosti na okolnostech a populaci vyžadující ochranu.

Užití virostatik v léčbě a prevenci chřipky má sledovat oficiální doporučení, epidemiologickou variabilitu a dopad onemocnění dle zeměpisné oblasti a pacientské populace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Inhalační přípravky, např. k léčbě bronchiálního astmatu, mají být podány před podáním přípravku Relenza (viz bod 4.4).

Léčba chřipky
Léčba se má zahájit co nejdříve, a to během 48 hodin od nástupu příznaků u dospělých a během 36 hodin od nástupu příznaků u dětí.

Přípravek Relenza je určen pouze k inhalačnímu podání pomocí zdravotnického prostředku – Diskhaleru (pokyny pro správné použití, včetně čištění zdravotnického prostředku, naleznete v části „Návod k použití Relenza Diskhaleru krok za krokem“ v příbalové informaci). Pro každou inhalaci je určen jeden blistr.

Doporučená dávka přípravku Relenza při léčbě chřipky u dospělých a dětí starších 5 let představuje dvě inhalace (2x 5 mg) dvakrát denně po dobu pěti dnů, čímž se dosáhne celkové inhalované denní dávky 20 mg.

Prevence chřipky

Postexpoziční prevence
Doporučenou dávkou přípravku Relenza k prevenci chřipky po těsném kontaktu s nemocným jsou dvě inhalace (2x 5 mg) jednou denně po dobu deseti dnů. Léčba má být zahájena co nejdříve během 36 hodin po expozici infikovanou osobou.

Sezónní prevence
Doporučenou dávkou přípravku Relenza k prevenci chřipky během vypuknutí onemocnění v populaci jsou 2 inhalace (2x 5 mg) jednou denně po dobu až 28 dnů.

Porucha funkce ledvin nebo jater
Při poruše funkce ledvin nebo jater není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

Starší pacienti
Starším pacientům není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kontraindikováno u pacientů s alergií na mléčnou bílkovinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k omezenému počtu pacientů s těžkou formou astmatu nebo s jiným respiračním onemocněním, pacientů s nestabilním chronickým onemocněním nebo imunokompromitovaných pacientů (viz bod 5.1), kteří byli léčeni zanamivirem, nebylo možné demonstrovat účinnost a bezpečnost podávání přípravku Relenza u těchto skupin. Vzhledem k omezeným a nepřesvědčivým údajům nebyla prokázána účinnost přípravku Relenza v prevenci chřipky u pacientů v domovech důchodců. Účinnost zanamiviru v léčbě starších pacientů ≥ 65 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Velmi vzácně byly hlášeny případy pacientů léčených přípravkem Relenza, u kterých se vyskytl bronchospasmus a/nebo pokles respiračních funkcí, které mohou být akutní a/nebo závažné. Někteří z těchto pacientů neměli žádné respirační onemocnění v anamnéze. Pacienti, u kterých se vyskytnou takové reakce, mají ukončit podávání přípravku Relenza a vyhledat okamžitě lékaře.

Vzhledem k omezeným zkušenostem vyžadují pacienti s těžkou formou astmatu pečlivé zvážení rizika ve spojení s očekávaným přínosem léčby. Relenza nemá být podána, pokud by nebylo zajištěno pečlivé monitorování a v případě bronchokonstrikce vhodná klinická léčba. U pacientů s perzistujícím astmatem nebo těžkou formou CHOPN má být optimalizována léčba základního onemocnění v průběhu léčby přípravkem Relenza.

Pokud by podání zanamiviru bylo považováno za vhodné u pacientů s astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, pacienti mají být informováni o možném riziku vzniku bronchospasmu při podávání přípravku Relenza, a mají být vybaveni rychle působícími bronchodilatancii. Pacienti na udržující inhalační bronchodilatační léčbě mají být poučeni o užití bronchodilatancií před podáním přípravku Relenza (viz bod 4.2).

Zanamivir, dávkovaný prášek k inhalaci, nesmí být připraven v roztoku k podání v nebulizačním roztoku nebo pro mechanickou ventilaci. U pacientů s chřipkou, kteří obdrželi roztok zanamiviru, dávkovaného prášku k inhalaci, nebulizátorem nebo mechanickou ventilací, byly hlášeny případy, včetně fatálního průběhu, kde laktóza v lékové formě přípravku uzavřela správně fungující přístroj. Zanamivir, dávkovaný prášek k inhalaci, musí být používán pouze k tomuto účelu určeným zdravotním prostředkem (viz bod 4.2).

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

Přípravek Relenza není určen k substituci chřipkové vakcíny a užití přípravku Relenza nesmí ovlivnit posuzování individuální každoroční vakcinace. Ochrana proti chřipce přetrvává pouze po dobu podávání přípravku Relenza. Přípravek Relenza má být užit k léčbě a prevenci chřipky pouze tehdy, kdy věrohodné epidemiologické údaje ukazují, že došlo k výskytu chřipkového onemocnění v okolí.

Přípravek Relenza je účinný pouze v případě onemocnění způsobených virem chřipky. Není prokázáno, že je přípravek Relenza účinný u jiných onemocnění způsobených jinými viry než viry chřipky.

U pacientů s chřipkou, zejména u dětí a dospívajících, byly během léčby přípravkem Relenza hlášeny neuropsychiatrické příhody. Pacienti proto mají být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování a přínosy a rizika pokračování léčby mají být u každého pacienta pečlivě zhodnoceny (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál ostatních léčivých přípravků ovlivňovat zanamivir
Zanamivir je eliminován renální filtrací. Klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné.

Potenciál zanamiviru ovlivňovat jiné léčivé přípravky
Zanamivir neinhibuje enzymy cytochromu P450 (CYP) CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Zanamivir také neovlivňuje renální transportéry OAT1, 2, 3 a 4 OCT1 a 2, OCT2-A, OCT3 a transportér urátu hURAT1.

Byl-li zanamivir podáván po dobu 28 dnů, nenarušil imunitní odpověď na vakcínu proti chřipce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Systémová expozice zanamiviru je po inhalačním podání nízká; o přestupu placentou u člověka však nejsou dostupné žádné informace. Existuje omezené množství údajů (z méně než 300 těhotenství) o používání zanamiviru těhotnými ženami. Studie na zvířatech nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý účinek s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyhnout se používání přípravku Relenza během těhotenství, pokud klinický stav ženy je takový, že potenciální přínos pro matku významně nepřevažuje riziko pro plod.

Kojení
Systémová expozice zanamiviru je po inhalačním podání nízká; o vylučování zanamiviru do mateřského mléka však nejsou dostupné žádné informace. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu/zdržet se léčby přípravkem Relenza.

Fertilita
Studie na zvířatech neukazují na klinicky významný účinek zanamiviru na mužskou nebo ženskou plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zanamivir nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Akutní bronchospasmus a/nebo závažný pokles dýchacích funkcí se po podání přípravku Relenza vyskytly u pacientů s předchozí anamnézou respiračního onemocnění (astma, CHOPN) vzácně a u pacientů bez předchozí anamnézy respiračního onemocnění velmi vzácně (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky vztahující se k možným příznakům souvisejícím s léčbou jsou uvedeny níže podle orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnost je definována: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100; < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: alergické reakce včetně orofaryngeálního edému.
Vzácně: anafylaktické/anafylaktoidní reakce, otok obličeje.

Poruchy nervového systému

Méně časté: u pacientů s příznaky chřipky, jako je horečka a dehydratace, byly hlášeny příznaky podobné vazovagální reakci krátce po inhalaci zanamiviru.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: bronchospasmus, dušnost, pocit svírání nebo zúžení hrdla.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: vyrážka (rash).
Méně časté: kopřivka.
Vzácné: závažné kožní reakce včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Při podávání přípravku Relenza pacientům s chřipkou byly hlášeny křeče a psychiatrické příhody jako jsou snížené vědomí, změny chování, halucinace a delirium. Tyto příznaky byly pozorovány hlavně u dětí a dospívajících. Křeče a psychiatrické příznaky byly též pozorovány u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Relenza neužívali.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky
Klinické známky a příznaky hlášené při předávkování inhalačním zanamivirem jsou podobné příznakům hlášeným při podání terapeutických dávek inhalačního zanamiviru a/nebo při současných onemocněních.

Postup
Vzhledem k tomu, že zanamivir má nízkou molekulovou hmotnost, váže se slabě na bílkoviny plazmy a vzhledem k malému distribučnímu objemu se očekává, že bude odstraněn hemodialýzou. Další léčba má být podle klinické indikace nebo doporučení národního toxikologického centra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika, inhibitory neuraminidázy, ATC kód: J05AH01

Mechanismus účinku

Zanamivir je selektivní inhibitor neuraminidázy, povrchového enzymu virů chřipky. Inhibice neuraminidázy se vyskytla *in vitro* ve velmi nízkých koncentracích zanamiviru (50% inhibice viru chřipky typu A a B při 0,64 nM–7,9 nM). Virová neuraminidáza napomáhá uvolnění nově vytvořených částic viru z infikovaných buněk a může tak usnadnit prostup viru hlenem až k povrchu epiteliálních buněk a přestup virové infekce do ostatních buněk. Inhibice aktivity tohoto enzymu se projevila v obou *in vitro* a *in vivo* aktivitách proti replikaci viru chřipky typu A a B a zahrnuje veškeré známé subtypy neuraminidáz virů chřipky typu A.

Působení zanamiviru je extracelulární. Přípravek omezuje šíření virů chřipky typu A i B inhibicí uvolňování infekčních virionů z epiteliálních buněk dýchacího ústrojí. Replikace virů chřipky je omezena na povrchovou výstelku respiračního traktu. Klinickým hodnocením se potvrdila účinnost místního podání zanamiviru právě do tohoto úseku respiračního traktu.

Rezistence

Vznik rezistence během léčby zanamivirem je vzácný. Snížená citlivost k zanamiviru je spojena s mutacemi, které vedou k změnám aminokyselin virové neuraminidázy nebo virového hemaglutininu nebo obou. Substituce neuraminidázy způsobující sníženou citlivost k zanamiviru se objevily během léčby zanamivirem u lidských virů a virů se zoonotickým potenciálem: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Substituce neuraminidázy Q136K (A/H1N1 a A/H3N2) způsobuje vysokou úroveň rezistence k zanamiviru, ale je selektována během adaptace k buněčným kulturám, nikoli během léčby.

Klinický význam snížené citlivosti těchto virů není znám a účinky specifických substitucí na citlivost viru k zanamiviru mohou být závislé na kmeni.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence mezi zanamivirem a oseltamivirem nebo peramivirem byla pozorována při stanovení inhibice neuraminidázy. Množství substitucí aminokyselin neuraminidázy, které vznikly během léčby oseltamivirem nebo peramivirem, vedlo ke snížení citlivosti k zanamiviru. Klinický dopad substitucí spojených se sníženou citlivostí k zanamiviru a jiným inhibitorům neuraminidázy je různý a může být závislý na kmeni.

Nejčastější rezistentní substitucí neuraminidázy je H275Y, která je spojena se sníženou citlivostí k peramiviru a oseltamiviru. Tato substituce neměla vliv na zanamivir, proto si viry se substitucí H275Y uchovávají plnou citlivost k zanamiviru.

Klinické zkušenosti

Léčba chřipky

Relenza zmírňuje chřipkové příznaky a snižuje jejich trvání průměrně o 1,5 dne (v rozsahu 1,0-2,5 dne), jak je uvedeno v níže přiložené tabulce. U starších pacientů (≥ 65 let) a dětí ve věku 5-6 let nebyl střední čas nutný ke zmírnění chřipkových příznaků signifikantně zkrácen. Účinnost přípravku Relenza byla demonstrována u jinak zdravých dospělých jedinců, pokud byla léčba zahájena během 48 hodin, a u jinak zdravých dětí, byla-li léčba zahájena během 36 hodin od počátku příznaků. U pacientů bez horeček (< 37,8 °C) nebyl prokázán přínos této léčby.

1. V šesti klíčových randomizovaných, placebem kontrolovaných paralelních multicentrických terapeutických studiích fáze III (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 a NAI30009) byl podáván zanamivir pacientům s přirozeně získanou chřipkou typu A a B. Studie NAI30008 zahrnovala pouze pacienty s astmatem (n = 399), CHOPN (n = 87) nebo s astmatem a CHOPN (n = 32), studie NAI30012 zahrnovala pouze starší pacienty (≥ 65 let) (n = 358) a studie NAI30009 (n = 471) zahrnovala pouze pediatrické pacienty ve věkovém rozmezí 5 až 12 let. Populace zahrnutá do studií čítala v těchto šesti klinických studiích 2 942 pacientů, ze kterých 1 490 obdrželo 10 mg zanamiviru dvakrát denně cestou perorální inhalace. Primární koncový výsledek byl stanoven stejně pro všech šest studií fáze III, tj. čas do zmírnění klinických signifikantních příznaků a symptomů chřipky. Úleva byla definována jako stav bez teplot, tj. teplota < 37,8 °C a teplotní skóre nula („stejné jako normální/žádné“ ve studii NAI30012), nebo bolest hlavy, bolest svalů, kašel a bolest hrdla zaznamenané jako „žádné“ („stejné jako normální/žádné“ ve studii NAI30012) nebo „mírné“ a udržované po 24 hodin.

Srovnání středního času (dnů) potřebného ke zmírnění chřipkových příznaků:
Populace s chřipkovým onemocněním

Studie	**Placebo**	**Zanamivir** inhalace 10 mg dvakrát denně	**Rozdíly ve dnech**	**(95% Cl)** p- hodnota
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
Kombinovaná analýza NAIB3001, NAIA3002 a NAIB3002	n = 558 6,5	n = 609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) < 0,001
Astma/CHOPN studie				
NAI30008	n = 153 7,0	n = 160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009

Studie u starších pacientů				
NAI30012	n = 114 7,5	n = 120 7,25	0,25	(-2,0 až 3,25) 0,609
Pediatrická studie				
NAI30009	n = 182 5,25	n = 164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) < 0,001

Při analýze populace zahrnuté do studií byl rozdíl v dosažení zmírnění příznaků 1,0 den (95% CI: 0,5 až 1,5) v kombinované analýze v NAIB3001, NAIA3002 a NAIB3002; 1,0 den (95% CI: 0 až 2) ve studii NAI30008 a 1,0 den (95% CI: 1,0 až 3,0) ve studii NAI30012 a 0,5 dne (95% CI: 0 až 1,5) ve studii NAI30009. U dětí s vysokým stupněm ohrožení jsou k dispozici omezené údaje.

V kombinované analýze u pacientů s chřipkou typu B (n = 163), včetně 79 léčených zanamivirem, byl pozorován 2denní přínos léčby (95% CI: 0,50 až 3,50).

V celkových výsledcích studií fáze III u dospělých s prokázaným chřipkovým onemocněním převážně zdravých jedinců v předchorobí se výskyt komplikací objevil u 152/558 (27 %) příjemců placeba a 119/609 (20 %) léčených zanamivirem (poměr rizika zanamivir : placebo 0,73; 95% CI 0,59 až 0,90, p = 0,004). U pacientů účastnících se studie NAI30008 s astmatem a CHOPN se výskyt komplikací objevil u 56/153 (37 %) pacientů s chřipkou léčených placebem, a u 52/160 (33 %) nemocných chřipkou léčených zanamivirem (poměr rizika zanamivir : placebo 0,89; 95%CI: 0,65 až 1,21, p = 0,520). U starších pacientů účastnících se klinické studie NAI30012 byl výskyt komplikací pozorován u 46/114 (40 %) jedinců s chřipkou léčených placebem a u 39/120 (33 %) jedinců s chřipkou léčených zanamivirem (poměr rizika zanamivir : placebo 0,80, 95% Cl: 0,57 až 1,13, p = 0,256). V pediatrické studii NAI30009 výskyt komplikací byl u 41/182 (23 %) ve skupině s placebem a u 26/164 (16 %) ve skupině se zanamivirem (poměr rizika zanamivir : placebo 0,70; 95% CI: 0,45 až 1,10; p = 0,151).

V placebem kontrolované klinické studii u pacientů s převážně mírnou až středně závažnou formou astmatu a/nebo CHOPN nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly mezi zanamivirem a placebem u forsírovaného výdechového objemu za sekundu (FEV_1), nebo maximální výdechové rychlosti (PEFR) měřené v průběhu léčby nebo po ukončení léčby.

Prevence chřipky

Účinnost přípravku Relenza v předcházení přirozeně se objevujícímu chřipkovému onemocnění byla pozorována ve dvou postexpozičních profylaktických studiích v domácnostech a ve dvou sezónních profylaktických studiích v populaci, kde propukla chřipka. Ukazatelem primární účinnosti v těchto studiích byl výskyt laboratorně potvrzené chřipky s příznaky definovanými jako přítomnost dvou nebo více následujících příznaků: teplota v ústech 37,8 ºC nebo horečky (zimnice), kašel, bolest hlavy, bolest v krku a bolest svalů; laboratorní potvrzení chřipky pomocí kultivace, PCR nebo sérokonverse (definována jako čtyřnásobné zvýšení titru protilátek v době zotavení proti prvnímu vyšetření).

Postexpoziční profylaxe

Dvě klinické studie hodnotily postexpoziční profylaxi v domácnostech u kontaktů původně nemocných. Během 1,5 dne od počátečních příznaků původně nemocného byla každá domácnost (včetně všech členů rodiny ve věku ≥ 5 let) randomizována k užívání přípravku Relenza v dávce 10 mg inhalované jednou denně nebo k inhalaci placeba jednou denně po dobu 10 dnů. Pouze v první studii byl každý původně nemocný randomizován ke stejné léčbě (Relenza nebo placebo) jako ostatní členové domácnosti. V této studii byl podíl domácností s alespoň jedním novým případem chřipky s příznaky snížen z 19 % (32 z 168 domácností) u placeba na 4 % (7 z 169 domácností) u přípravku Relenza (79% ochranná účinnost; 95% CI: 57 % až 89 %, p < 0,001). V druhé studii nebyli původně nemocní léčeni a výskyt chřipky s příznaky byl snížen z 19 % (46 z 242 domácností) u placeba na 4 % (10 z 245 domácností) u přípravku Relenza (81% ochranná účinnost; 95% CI: 64 % až 90 %,

p < 0,001). Výsledky byly podobné v podskupinách s chřipkou typu A nebo B. V těchto studiích, které zahrnovaly celkem 2 128 případů kontaktů, bylo 553 dětí ve věku od 5-11 let, z nichž bylo 123 dětí ve věku 5-6 let. Výskyt laboratorně potvrzených symptomatických chřipkových onemocnění u skupin 5 až 6letých dětí (placebo vs zanamivir) byl 4/33 (12 %) proti 1/28 (4 %) v první studii a 4/26 (15 %) proti 1/36 (3 %) v druhé studii, který se zdá být stejný jako u starších věkových kategorií. Jelikož studie nebyly projektovány ke zjištění protektivní účinnosti u jednotlivých věkových kategorií, nebyla provedena formální analýza podskupin.

Sezónní profylaxe

Dvě sezónní profylaktické studie hodnotily přípravek Relenza 10 mg inhalovaný jednou denně proti placebu inhalovanému jednou denně po 28 dní během vzplanutí chřipky v populaci. V první studii, která zahrnovala neočkované, jinak zdravé dospělé jedince ve věku ≥ 18 let, byl výskyt chřipky s příznaky snížen z 6,1 % (34 z 554) u placeba na 2,0 % (11 z 553) u přípravku Relenza (67% ochranná účinnost; 95% CI: 39 % na 83 %, p < 0,001). Druhá studie zahrnula jedince ze společných ubytoven ve věku ≥ 12 let s vysokým rizikem komplikací při chřipce, kde 67 % jednotlivců bylo očkováno v dané sezóně. Vysoké riziko bylo definováno jako jedinci ve věku ≥ 65 let věku a jedinci s chronickým onemocnění plic nebo s onemocněním kardiovaskulárního systému nebo s diabetem mellitus. V této studii byl výskyt symptomatické chřipky snížen z 1,4 % (23 z 1 685) u placeba na 0,2 % (4 z 1678) u přípravku Relenza (83% ochranná účinnost; 95% CI: 56 % na 93 %; p < 0,001).

Vzhledem k omezeným a nepřesvědčivým údajům nebyla účinnost přípravku Relenza v prevenci chřipky u jedinců v domovech důchodců stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: V průběhu farmakokinetických studií byla prokázána nízká biologická dostupnost přípravku při perorálním podání, průměrně 2 % (min. 1 %, max. 5 %). Z analogických klinických studií zaměřených na perorálně inhalovaný zanamivir vyplynulo, že asi 4 až 17 % dávky se systémově vstřebává, přičemž maximálních koncentrací přípravku v séru bylo dosaženo v průběhu jedné až dvou hodin. Špatná absorpce přípravku má za následek nízké systémové koncentrace, proto při inhalačním podání nedojde k signifikantní systémové expozici. Po opakovaných inhalacích nebyly pozorovány změny v kinetice léčiva.

Distribuce: Zanamivir se neváže na bílkoviny plazmy (< 10 %). Distribuční objem zanamiviru u dospělých je přibližně 16 l, což odpovídá objemu extracelulární tekutiny. Po perorálním inhalačním podání se převážná část zanamiviru ve vysokých koncentracích deponuje v celém respiračním traktu, a léčivá látka se tak dostává až k místu chřipkové infekce.

Biotransformace: Zanamivir se nemetabolizuje a v nezměněné podobě se vylučuje ledvinami.

Eliminace: Po inhalačním podání dosahuje poločas eliminace zanamiviru v séru 2,6 až 5,05 hodin. V plném rozsahu se vylučuje renální filtrací. Celková clearance odhadovaná z hodnoty clearance v moči se pohybuje od 2,5 do 10,9 l/h. Přípravek se vyloučí ledvinami v průběhu 24 hodin.

Porucha funkce ledvin: Při inhalačním podání zanamiviru je přibližně 4-17 % dávky absorbováno. U závažné poruchy funkce ledvin byly odebrány vzorky od studovaných jedinců po jednotlivé intravenózní dávce 2 mg a dosažené hladiny byly dvakrát až čtyřikrát vyšší, než by byla očekávaná expozice po inhalaci. V normálním dávkovacím režimu (10 mg dvakrát denně) je předpokládaná expozice v 5. dnu čtyřicetinásobně nižší, než jaká byla tolerována u zdravých jednotlivců po opakovaných i.v. podáních. Vzhledem k bezpečnosti zanamiviru není ani při podávání vyšších dávek zapotřebí dávku upravovat.

Porucha funkce jater: Zanamivir se nemetabolizuje v játrech, a proto u pacientů s poruchou funkce jater není zapotřebí dávku upravovat.

Starší pacienti: Při terapeutických denních dávkách 20 mg je biologická dostupnost nízká (4 až 17 %), a proto systémová expozice zanamiviru není signifikantní. Jakékoli změny farmakokinetiky související s věkem nemají klinické důsledky, a proto dávky není třeba upravovat.

Pediatričtí pacienti: V otevřené klinické studii s jednou dávkou byla farmakokinetika zanamiviru hodnocena u 16 pediatrických jedinců ve věkovém rozmezí od 6 do 12 let při podání inhalační lékové formy suchého prášku (10 mg) (Diskhaler – zdravotnický prostředek). Systémová expozice u dětí byla podobná podání 10 mg inhalačního prášku dospělým, ale variabilita byla veliká ve všech věkových skupinách a více zřetelná u nejmladších dětí. Pět pacientů bylo vyřazeno vzhledem k nedetekovatelné sérové hladině ve všech časových bodech nebo 1,5 hodiny po podání dávky, což naznačovalo neadekvátní podání přípravku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z výsledků obecných studií toxicity nebylo prokázáno, že by zanamivir měl toxický účinek. V rámci dlouhodobých testů kancerogenity u potkanů a myší zanamivir nevykazoval kancerogenní ani genotoxický účinek.

U březích potkanů nebo králíků nebo jejich plodů nebyly po intravenózním podání zanamiviru v dávkách až do 19 mg/kg/den pozorovány malformace, maternální toxicita nebo embryotoxicita související s léčivou látkou. Po subkutánním podání zanamiviru v další studii embryofetální toxicity u potkanů byl u potomstva pozorován vzestup incidence různých drobných skeletálních a viscerálních změn a variant při nejvyšší dávce 80 mg/kg třikrát denně (240 mg/kg/den; celková denní dávka), z nichž většina zůstávala v mezích historického výskytu studovaných kmenů. Na základě měření AUC došlo při dávce 80 mg/kg (240 mg/kg/den) k expozicím přibližně 1 000násobným ve srovnání s expozicí u člověka při klinické inhalační dávce. Ve studiích peri- a postnatálního vývoje u potkanů nebyla pozorována významná porucha vývoje potomstva.

Intravenózní dávky zanamiviru až do 90 mg/kg/den neměly žádný vliv na fertilitu a reprodukční funkci léčených samců a samic potkanů nebo další generace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (který obsahuje mléčné proteiny).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

10 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Relenza, prášek k inhalaci je balen v kulatých discích z hliníkové fólie (Rotadisk) se čtyřmi pravidelně rozdělenými blistry. Plastový inhalátor (Diskhaler) slouží k podání dávek (obsah 2 blistrů představuje dávku) z fóliového disku, který je součástí balení.

Velikost balení: 1 nebo 5 rotadisků, Diskhaler.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Disk obsahující prášek k inhalaci v jednotlivých blistrech je umístěn v inhalátoru (Diskhaleru). Je-li inhalátor použit, blistr je proražen a prášek může být hlubokým vdechnutím inhalován přes náustek do respiračního traktu. Podrobné informace jsou přiloženy v balení.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/445/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 9. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 6. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 12. 2023