



jest wiązany przyczynowo z niedrożnością przewodów respiratora. Raportujący lekarz jest przekonany, że przyczyną niedrożności przewodów respiratora była laktoza zawarta w roztworze przygotowanym z proszku do inhalacji Relenza.

Produkt leczniczy Relenza[®] proszek do inhalacji powinien być stosowany wyłącznie zgodnie z zarejestrowanym sposobem podawania, opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego przy użyciu oryginalnego urządzenia do inhalacji, które jest dostarczane w opakowaniu razem z produktem leczniczym. W skład proszku Relenza[®] wchodzi 5 mg zanamiwiru (substancja czynna) oraz 20 mg laktozy jednowodnej (substancja pomocnicza). Taka postać leku nie jest przeznaczona do użycia w formie nebulizacji. Istnieje ryzyko, że laktoza może powodować niedrożność przewodów respiratorów.

Na wcześniejszych etapach prac nad produktem oceniano możliwość wykorzystania proszku zanamiwiru (bez dodatku laktozy) do przygotowywania roztworów do nebulizacji, co może być wspomniane w publikacjach z tego okresu. Jednakże taka postać leku nie została wprowadzona na rynek.

W załączniku do niniejszego pisma znajdują Państwo treść Charakterystyki Produktu Leczniczego Relenza[®] proszek do inhalacji.

Wszystkie działania niepożądane leków należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, tel. (22) 492-13-01, fax (22) 492-13-09, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie: <http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp>

Jeżeli mają Państwo pytania lub chcieliby uzyskać dodatkowe informacje o produkcie Relenza proszę o kontakt z Doradcą Medycznym Alicją Książek z Działu Medycznego GSK Commercial Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81.

Z poważaniem

Artur Terczyński

Dyrektor Medyczny GSK Commercial Sp. z o.o.

Załącznik:

Charakterystyka Produktu Leczniczego Relenza[®] proszek do inhalacji.(2009 r.)

2009 -05- 27

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relenza 5 mg/dawkę proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

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

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna (w przybliżeniu 20 mg, zawiera białka mleka).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

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

Zapobieganie grypie

Relenza wskazana jest u dorosłych i dzieci (≥ 5 lat) w zapobieganiu grypie typu A i typu B, mogącej się rozwinąć w wyniku kontaktu z chorymi domownikami, u których potwierdzono klinicznie grypę (patrz punkt 5.1 dotyczący dzieci w wieku 5-11 lat). W wyjątkowych okolicznościach stosowanie preparatu Relenza może być rozważane w sezonowym zapobieganiu grypie typu A i typu B podczas epidemii grypy (np. przypadku braku zgodności między szczepami krążącymi, a zawartymi w szczepionce oraz w sytuacji pandemii).

Relenza nie zastępuje szczepień przeciwko grypie.

Właściwe użycie preparatu 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 preparatu 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

Preparat Relenza podawany jest do układu oddechowego tylko drogą inhalacji doustnej, z pomocą dołączonego aparatu do inhalacji Diskhaler. Jedną dawkę proszku do inhalacji należy zużyć do jednej inhalacji.

Zalecana dawka preparatu 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 inhaledowaną dawkę 20 mg.

Zapobieganie grypieZapobieganie po narażeniu na kontakt 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.

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 preparatu Relenza w tych grupach. Z powodu ograniczonych i nierozstrzygających danych nie wykazano skuteczności preparatu Relenza w zapobieganiu grypie w domach opieki. Skuteczność zanamowiru w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych preparatem Relenza notowano wystąpienie skurczu oskrzeli i (lub) pogorszenie parametrów czynnościowych układu oddechowego, które mogą być ostre i (lub) ciężkie. U niektórych z tych pacjentów nie występowały w wywiadzie choroby 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 preparatu 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)

Relenza SmPC, II 45.20.05.2009

należy optymalizować leczenie choroby podstawowej w trakcie stosowania preparatu Relenza.

Jeżeli preparat Relenza 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 preparatu Relenza (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Preparat 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 preparat Relenza. Preparat Relenza można stosować w leczeniu grypy i jej zapobieganiu tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne świadczą o występowaniu epidemii grypy.

Preparat Relenza jest skuteczny jedynie w przypadkach chorób wywołanych przez wirus grypy. Nie ma żadnych dowodów na to, że preparat 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 formy interakcji

Zanamiwir nie wiąże się z białkami oraz nie jest metabolizowany ani modyfikowany w wątrobie. Klinicznie istotne interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne. Zanamiwir podawany przez 28 dni nie zaburzał odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę przeciwko grypie.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Relenza w czasie ciąży nie zostało ustalone. U szczurów i u królików udowodniono, że zanamiwir przenika przez łożysko. Podawanie dużych dawek zanamiwiru nie było związane z powstawaniem zniekształceń u królików i szczurów; stwierdzano powstawanie tylko małych zmian. Potencjalne ryzyko tych zmian dla ludzi nie jest znane. Preparatu Relenza nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

U szczurów wykazano, że zanamiwir jest wydzielany do mleka. Brak danych o wydzielaniu zanamiwiru do mleka kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania zanamiwiru u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Relenza_SmPC_11_45_20.05.2009

Zanamiwir nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Po zastosowaniu preparatu 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 $< 1/10\ 000$.

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje typu alergicznego w tym obrzęk twarzy, jamy ustnej i gardła.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli, duszność, uczucie zaciskania w gardle.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: wysypka, pokrzywka.

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 nastolatków. Drgawki i objawy psychiczne odnotowano także u tych pacjentów z grypą, którzy nie otrzymywali produktu Relenza.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe przedawkowanie zanamiwiru jest mało prawdopodobne ze względu na postać leku, drogę podania i jego małą biodostępność (2-3%). Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu zanamiwiru drogą inhalacji doustnej (z użyciem nebulizatora) w dawkach do 64 mg/dobę (około 3 krotna maksymalna zalecana dawka dobową). Ponadto ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podawaniu dożylnym przez pięć dni dawki do 1200 mg na dobę nie powodowała działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe, inhibitory neuraminidazy.
Kod ATC: J 05 AH 01.

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 infekcji 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. Dotychczas w próbkach, pobranych w badaniach klinicznych przed leczeniem zanamiwirem i po leczeniu, nie wykryto wirusów o zmniejszonej wrażliwości na zanamiwir.

Obserwowano oporność krzyżową pomiędzy niektórymi opornymi na zanamiwir i niektórymi opornymi na oseltamiwir mutantami wirusa grypy, stworzonymi *in vitro*. Nie przeprowadzono badań dotyczących ryzyka pojawienia się oporności krzyżowej w trakcie klinicznego stosowania leku.

DOŚWIADCZENIA KLINICZNE

Leczenie grypy

Preparat 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 preparatu 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, wieloośrodkowych, 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 w inhalacji doustnej. Główny punkt końcowy wszystkich sześciu badań 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) p - wielkość</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 wysokiego ryzyka.

W połączonej analizie badań z udziałem pacjentów z gripą wywołaną wirusem typu B (n = 163), w tym 79 leczonych zanamiwirem, zaobserwowano skrócenia 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 gripą otrzymujących placebo i 39 na 120 (33%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących zanamiwir (ryzyko względne zanamiwir: 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 gripą otrzymujących placebo i 26 na 164 (16%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących zanamiwir (ryzyko względne zanamiwir : placebo wyniosło 0,70; 95% CI: 0,45 do 1,10; $p=0,151$).

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

Zapobieganie grypie

Skuteczność preparatu Relenza w zapobieganiu, występującej w sposób naturalny, grypie wykazano w dwóch badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki po kontakcie z osobą chorą na gripę 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 narażeniu na kontakt z wirusem

Skuteczność zanamiwiru w zapobieganiu rozwojowi zakażenia po kontakcie z osobą chorą na gripę 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 ≥ 5 . roku życia) losowo przyporządkowywano preparat 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 preparat (Relenza lub placebo) co pozostałym domownikom. 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 preparatu 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 preparat Relenza (81% skuteczność ochronna; 95% CI: 64% do 90%; $p < 0,001$). Rezultaty były bardzo podobne w podgrupach pacjentów z gripą typu A, jak i typu B. W badaniach tych, do których zakwalifikowano ostatecznie 2128 pacjentów, którzy mieli kontakt z osobą chorą na gripę, 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. zanamiwir) wyniosła 4 na 33 (12%) (placebo) i 1 na 28 (4%) (zanamiwir) w pierwszym badaniu oraz 4 na 26 (15%) (placebo) i 1 na 36 (3%) (zanamiwir) w badaniu drugim, co wydaje się być zgodne z wynikami badań w wyższej kategorii wiekowej. Ponieważ jednak badanie 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 preparatu 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) w przypadku zastosowania placebo do 2,0% (11 z 553) w przypadku zastosowania preparatu Relenza (67% skuteczność ochronna; 95% CI: 39% do 83%; $p < 0,001$).

Do drugiego badania zakwalifikowano pacjentów mieszkających we wspólnym gospodarstwie domowym 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 preparatu Relenza (83% skuteczność ochronna; CI: 56% do 93%, $p < 0,001$).

Z powodu ograniczonych i nierozstrzygających danych skuteczność preparatu 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 10-20% jest wchłaniane do krążenia ogólnego, a maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 1 - 2 godzin.

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

Dystrybucja

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. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg stężenie zanamiwiru oznaczano w płwocinie. Stężenie zanamiwiru po 12 i 24 godzinach było odpowiednio 337 (zakres od 58 do 1593) i 52-krotnie (zakres od 17 do 286) wyższe od mediany IC_{50} neuraminidazy wirusa. Duże stężenie zanamiwiru w układzie oddechowym powoduje szybkie hamowanie wirusowej neuraminidazy. Głównym miejscem bezpośredniego osadzania się leku jest jama ustna i gardło (średnio 78%), skąd zanamiwir jest szybko usuwany do przewodu pokarmowego. Na początku odsetek leku osadzającego się w całych płucach wynosi od 8 do 21%.

Metabolizm

Zanamiwir, jak wykazano, nie jest metabolizowany i jest w całości wydalany przez nerki w niezmienionej postaci. W badaniach *in vitro* wykazano, że zanamiwir nie zmieniał

aktywności izoenzymów (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2 D6, 2E1, 3A4) cytochromu P 450 szeregu badanych substratów w mikrosomach ludzkich hepatocytów, a także nie indukował cytochromu P450 u szczurów, co świadczy o tym, że metaboliczne interakcje *in vivo* między zanamiwirem, a innymi lekami są mało prawdopodobne.

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 z moczem. Całkowity klirens leku odniesiony do klirensu w moczu wynosi od 2,5 do 10,9 l/godz. 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 10 - 20%. 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 (10-20%) 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 preparatu 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Relenza_SmPC_H 45 20.05.2009

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

7 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przechowywaniu

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. Plastikowy aparat do inhalacji Diskhaler jest dołączony do opakowania.

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 leku 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14008

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

10.07.2007

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