

1. A GYÓGYSZER NEVE

Relenza 5 mg/adag, adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az inhalációs por minden adagja (egy fóliarekesz) 5 mg zanamivirt tartalmaz. Egy belégzett adag (amely a Diskhaler készülék szájrészéből kijut) 4,0 mg zanamivirt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok: laktóz-monohidrát (körülbelül 20 mg, mely tejfehérjét tartalmaz).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

Fehér vagy csaknem fehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Influenza kezelése

A Relenza – a közösségben keringő influenza idején – mind az influenza A, mind az influenza B kezelésére javallott azon felnőtteknek és gyermekeknek (5 éves és annál idősebb), akiken az influenza típusos tünetei észlelhetők.

Influenza megelőzése

A Relenza az influenza A és B, expozíció utáni megelőzésére javallott felnőtteknek és gyermekeknek (5 éves és annál idősebb) abban az esetben, ha egy háztartáson belül klinikailag diagnosztizált influenzában szenvedő személlyel történt érintkezés (az 5-11 éves gyermekekre vonatkozóan lásd 5.1 pont). Rendkívüli esetekben a Relenza alkalmazása szóba jöhet az influenza A és B szezonális jellegű megelőzésére egy közösségen belüli tömeges megbetegedés esetén (például amikor a megbetegedést okozó törzs eltér a vakcinában lévőttől, vagy pandémia esetén).

A Relenza nem helyettesíti az influenza elleni védőoltást. A Relenza influenza-prevencióban való alkalmazásának helyénvalósága esetenkénti mérlegelést kíván, a körülmények és a védelemre szoruló populáció figyelembevételével.

Antivirális készítmények influenza kezelésére és megelőzésére történő alkalmazása során figyelembe kell venni a hivatalos ajánlásokat, az epidemiológiai variabilitásokat, valamint a betegség következményeit különböző földrajzi területeken és betegpopulációkban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Inhalációs gyógyszereket, pl. asztma elleni készítményeket, a Relenza alkalmazása előtt kell adagolni (lásd 4.4 pont).

Influenza kezelése

A kezelést minél előbb el kell kezdeni, felnőtteknél a tünetek megjelenésétől számított 48 órán belül, gyermekek esetében pedig 36 órán belül.

A Relenza kizárólag szájon át történő belégzésre szolgál, a mellékelt inhalálókészülék (Diskhaler) alkalmazásával. Minden belégzéskor egy rekesz tartalmát kell felhasználni.

Influenza kezelésére a Relenza ajánlott adagja felnőtteknek és gyermekeknek 5 éves kortól két dózis (2-szer 5 mg) belégzése naponta kétszer, öt napon át; a napi inhalált összadag 20 mg.

Influenza megelőzése

Expozíció utáni megelőzés

A Relenza ajánlott adagja az influenza megelőzésére, érintett személlyel történő közeli érintkezést követően, két dózis (2-szer 5 mg) belégzése naponta egyszer, 10 napon át. A kezelést lehetőleg minél előbb és a fertőzött egyénnel történő találkozást követően 36 órán belül meg kell kezdeni.

Szezonális megelőzés

Egy közösségen belüli járvány kitörése esetén a Relenza ajánlott adagja az influenza megelőzésére két dózis (2-szer 5 mg) belégzése naponta egy alkalommal, legfeljebb 28 napig.

Csökkent vese- vagy májfunkció: Nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont).

Idősebb betegek: Nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ellenjavallt tejfehérje allergiában szenvedő betegek esetében.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel kevés, súlyos asztmában vagy egyéb krónikus légúti betegségben szenvedő, instabil krónikus betegségekben szenvedő vagy károsodott immunrendszerű beteget kezeltek eddig Relenzával (lásd 5.1 pont), még nem sikerült kimutatni a Relenza hatásosságát és biztonságosságát ezekben a betegcsoportokban. Tekintettel a korlátozott mennyiségű és következtetések levonására nem alkalmas adatokra, még nem sikerült bizonyítani a Relenza hatásosságát influenza prevencióban ápolási otthonban lakók esetében. Szintén nem bizonyított a zanamivir hatásossága 65 éves és annál idősebb betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Nagyon ritkán beszámoltak Relenzával kezelt betegeknél bronchospasmus kialakulásáról és/vagy a légzésfunkció romlásáról, amely lehet akut és/vagy súlyos. Ezek közül némelyik beteg kórelőzményében nem szerepelt légzőszervi megbetegedés. Ilyen tünetek kialakulása esetén a Relenza alkalmazását azonnal fel kell függeszteni, és orvosi vizsgálatról kell gondoskodni.

A kevés tapasztalat miatt súlyos asztmában szenvedő betegek esetén a várható előny és kockázat mérlegelése szükséges, és a Relenza csak akkor adható, ha a beteg szoros monitorozása megoldható, és megfelelő klinikai háttér áll rendelkezésre bronchoconstrictio esetleges kialakulása esetére. Perzisztáló asztma vagy súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén az alapbetegség egyensúlyban tartását biztosítani kell Relenzával történő kezelés ideje alatt.

Amennyiben a zanamivir megfelelőnek tűnik asztmában vagy COPD-ben szenvedő beteg kezelésére, akkor a beteg figyelmét fel kell hívni a bronchospasmus lehetséges veszélyére, és arra, hogy tartson magánál egy gyors hatású bronchodilatátort. Ha a beteg fenntartó inhalációs hörgőtágító kezelésben részesül, figyelmeztetni kell, hogy a bronchodilatátort mindig a Relenza inhalációja előtt alkalmazza (lásd 4.2 pont).

A zanamivir inhalációs porból nem készíthető ex tempore előállított oldat porlasztással vagy gépi lélegeztetéssel történő adagoláshoz. Beszámoltak több - köztük egy halálos kimenetelű – esetről, melynek során influenza-fertőzéssel kórházban fekvő betegeknek zanamivir inhalációs porból készített oldatot porlasztóval vagy gépi lélegeztetés útján adtak, és a készítmény laktóz összetevője

megakadályozta az eszköz megfelelő működését. A zanamivir inhalációs por kizárólag a mellékelt inhalálókészülékkel alkalmazható (lásd 4.2 pont).

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A Relenza nem helyettesíti az influenza elleni védőoltást és a Relenza használata nem befolyásolhatja annak a megítélését, hogy egy adott személynél szükség van-e az éves vakcinációra. A Relenza csak az alkalmazás idejére véd az influenza ellen. A Relenza csak akkor alkalmazható az influenza kezelésére és megelőzésére, ha megbízható epidemiológiai adatok igazolják, hogy a közösségben influenzajárvány van.

A Relenza csak az influenzavírusok okozta betegségek esetén hatásos. Nincs arra bizonyíték, hogy más kórokozók által okozott betegségekben is hatásos lenne a Relenza.

Neuropszichiátriai eseteket jelentettek az influenza Relenzával való kezelésének ideje alatt, főleg gyermekeknél és serdülőknél. Ezért figyelemmel kell kísérni a betegek viselkedésének változásait és szükség esetén mérlegelni kell a terápia folytatásának kockázatait és előnyeit az egyes betegek esetében (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek lehetséges hatása a zanamivirre

A zanamivir a vesén keresztül választódik ki filtrációval. Klinikailag jelentős gyógyszerinterakciók nem valószínűek.

A zanamivir lehetséges hatása más gyógyszerekre

A zanamivir nem gátolja a CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 citokróm P450 (CYP) enzimeket. A zanamivir az OAT1, 2, 3 és 4, OCT1 és 2, OCT2-A, OCT3 vesetranszportereket, valamint a hURAT1 urát transzportert sem befolyásolja.

A zanamivir, 28 napon keresztül adva, nem befolyásolta az influenza vakcinára adott immunválaszt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Inhalációs alkalmazást követően alacsony a zanamivir szisztémás expozíciója; azonban nincs információ a zanamivir méhlepényen való átjutásáról humán vonatkozásban. Korlátozott számú adat (kevesebb mint 300 terhességi kimenetel) áll rendelkezésre a zanamivir terhes nőknél való alkalmazásáról. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Relenza alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve ha a nő klinikai állapota alapján az anyára gyakorolt lehetséges előnyös hatás jelentősen meghaladja a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Inhalációs alkalmazást követően alacsony a zanamivir szisztémás expozíciója; azonban nincs információ a zanamivir humán anyatejbe való kiválasztását illetően. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Relenza alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, illetve tartózkodnak a Relenza alkalmazásától, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Állatkísérletek azt mutatják, hogy nincs klinikailag jelentős hatása a zanamivirnek a hím vagy nőstény termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A zanamivir nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Korábban légúti betegségben (asztmában vagy COPD-ben) szenvedő betegek esetében ritkán, légzőszervi betegségben nem szenvedő betegek esetében nagyon ritkán számoltak be akut bronchospasmusról, és/vagy a légzésfunkció súlyos romlásáról Relenza használatát követően (lásd 4.4 pont).

A kezeléssel legalább valószínűleg összefüggő mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és abszolút gyakoriság szerint vannak csoportosítva. A gyakoriság osztályozása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: allergiás jellegű reakciók, beleértve az oropharyngealis oedemát.

Ritka: anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, arc-oedema

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: rövidebb idővel a zanamivir inhalációját követően vasovagális jellegű reakciókról számoltak be influenza tüneteit mutató betegeknél, mint a láz, dehidráció

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: bronchospasmus, dyspnoe, szorító érzés vagy görcs a torokban

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: bőrkkiütés

Nem gyakori: csalánkiütés

Ritka: súlyos bőrreakciók, beleértve az erythema multiformét, a Stevens-Johnson szindrómát és a toxicus epidermalis necrolyst

Pszichiátriai kórképek és idegrendszeri betegségek és tünetek

Görcsrohamokat és pszichiátriai eseményeket - mint csökkent tudatállapot, abnormális viselkedés, hallucináció és delírium – jelentettek a Relenza alkalmazásának ideje alatt olyan influenzás betegeknél akik Relenzát kaptak. A tüneteket főleg gyermekek és serdülők esetében jelentették. Görcsrohamokat és pszichiátriai tüneteket jelentettek olyan influenzás betegek esetében is, akik nem szedtek Relenzát.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Túladagoláskor az inhalációs zanamivirrel jelentett klinikai jelek és tünetek hasonlóak voltak az inhalációs zanamivir terápiás dózisainak alkalmazása során és/vagy az alapbetegséggel kapcsolatban jelentett jelekhez és tünetekhez.

Kezelés

Mivel a zanamivirnek alacsony a molekulatömege, alacsony a fehérjekötődési képessége, valamint alacsony az eloszlási térfogata, így hemodialízissel várhatóan eltávolítható. A további kezelést a klinikai állapotnak megfelelően, vagy a nemzeti toxikológiai központ javaslata alapján kell végezni.

Véletlen túladagolása valószínűtlen, a kiszerezés formájából adódó korlátok, az alkalmazás módja és a zanamivir csekély orális biohasznosulása (2-3%) következtében. A zanamivir egy vizsgálat alatt álló (laktózmentes) vizes oldatának legfeljebb napi 64 mg-os (a maximális napi ajánlott dózis közel 3-szorosát kitevő) adagjait alkalmazták orális inhalálással (porlasztó készülékkel, nebuliserrel), mellékhatások nélkül. Továbbá, öt napon keresztül legfeljebb napi 1200 mg intravénás adagolásával elért szisztémás expozíció esetén sem észleltek nemkívánatos hatásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antivirális szer, neuraminidáz-gátló

ATC kód: J05AH01

Hatásmechanizmus

A zanamivir a neuraminidáznak, az influenzavírus felületi enzimjének szelektív inhibitora. *In vitro* kísérletekben a neuraminidáz gátlása már nagyon alacsony zanamivir koncentrációknál bekövetkezett (az influenza A és B típusainál 50%-os gátlás 0,64 nM – 7,9 nM koncentrációk esetén). A vírus-neuraminidáz elősegíti az újonnan kialakult vírusrészecskék kijutását a fertőzött sejtekből, és elősegítheti a vírus átjutását a nyálkahártyán keresztül az epithelsejtek felszínéhez, ami lehetővé teszi újabb sejtek megfertőződését a vírussal. Ezen enzimnek a gátlása az alapja az influenza A és B vírusreplikáció gátlásának mind *in vitro*, mind *in vivo*, és kiterjed az influenza A vírusok összes ismert neuraminidáz-altípusára.

A zanamivir hatását extracellulárisan fejt ki. Mind az influenza A, mind az influenza B vírusok szétterjedését csökkenti azáltal, hogy gátolja a fertőzőképes influenza-virionok kijutását a légutak hámsejtjeiből. Az influenza-vírusok replikációja a légutak felszíni hámsejtjeiben történik. A zanamivir e helyen történő lokális alkalmazásának hatásosságát klinikai vizsgálatok igazolták. Ezidáig a klinikai vizsgálatok során – sem a kezelés előtti, sem a kezelés utáni mintákban – nem észlelték a vírus zanamivirrel szembeni érzékenységének csökkenését.

Rezisztencia

A zanamivir kezelés alatt ritka a rezisztencia kialakulása. A zanamivirrel szemben kialakuló csökkent érzékenység a vírus neuraminidázban, a vírus hemagglutininban vagy mindkettőben aminosav változást eredményező mutációkkal hozható kapcsolatba. A zanamivirrel történő kezelés alatt a zanamivirrel szembeni csökkent érzékenységet eredményező neuraminidáz szubsztitúciók léptek fel humán vírusokban, valamint zoonotikus tulajdonságokkal rendelkező vírusokban: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). A Q136K neuraminidáz szubsztitúció (A/H1N1 és A/H3N2) magas szintű zanamivir rezisztenciát eredményez, de sejt kultúrához való alkalmazkodás közben jön létre és nem a kezelés során.

Ezekben a vírusokban a csökkent érzékenység klinikai jelentősége nem ismert, és az adott szubsztitúcióknak a vírus zanamivirre való érzékenységét befolyásoló hatása törzsfüggő lehet.

Keresztrezisztencia

A neuraminidáz gátlási próbákban a zanamivir és az oszeltamivir vagy a peramivir között keresztrezisztenciát figyeltek meg. Az oszeltamivir vagy a peramivir kezelés során fellépő számos neuraminidáz aminosav szubsztitúció csökkent érzékenységet eredményez a zanamivirre. A zanamivirre és egyéb neuraminidáz gátlókra való csökkent érzékenységhez társított szubsztitúciók klinikai jelentősége változó és esetlegesen törzsfüggő.

A H275Y szubsztitúció a leggyakoribb neuraminidáz rezisztencia szubsztitúció és összefüggésben áll a peramivirrel és oszeltamivirrel szembeni csökkent érzékenységgel. Ennek a szubsztitúciónak nincs hatása a zanamivirre, ezért a H275Y szubsztitúciós vírusok megőrzik a zanamivirrel szembeni teljes érzékenységüket.

Klinikai tapasztalatok

Az influenza kezelése

A Relenza felnőttekben enyhíti az influenza tüneteit, és felnőttekben 1,5 nappal (1-2,5 nap között) csökkenti azok időtartamának középértékét, az alábbi táblázat szerint. Idős betegekben (≥ 65 évesek) és 5-6 éves gyermekekben nem csökkent jelentős mértékben a tünetek enyhüléséig eltelt idő középértéke. A Relenza hatásosságát igazolták máskülönben egészséges felnőttek és gyermekek esetében, amennyiben a kezelést a tünetek megjelenése után felnőtteknél 48, illetve gyermekek esetében 36 órán belül megkezdték. Lázzal nem járó ($< 37,8^{\circ}\text{C}$) megbetegedések esetén a kezelés kimutatható előnnyel nem járt.

Hat kulcsfontosságú, III-as fázisú, randomizált, placebo-kontrollos, parallel-csoportos, multicentrikus vizsgálatot végeztek (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 és NAI30009), amelyben zanamivirrel kezelték a természetes módon szerzett A és B típusú influenzát. Az NAI30008 vizsgálatba csak asztmában ($n=399$), COPD-ben ($n=87$), vagy asztmában és COPD-ben ($n=32$) szenvedő betegek kerültek. Az NAI30012 vizsgálatban csak idősebb betegek (≥ 65 év) vettek részt ($n=358$), az NAI30009 vizsgálatba pedig csak 5-12 éves gyermekeket ($n=471$) vontak be. A hat vizsgálat „Intent to Treat” populációja összesen 2942 betegből állt, közülük 1490 beteg kapott naponta kétszer 10 mg zanamivirt szájon át belélegezve. Mind a hat, III-as fázisú vizsgálatnak azonos volt a primer végpontja: az influenza klinikailag szignifikáns jeleinek, tüneteinek enyhüléséig eltelt idő. Mind a hat vizsgálatban a következő módon definiálták a tünetek enyhülését: nincs láz, azaz a beteg hőmérséklete $37,8^{\circ}\text{C}$ alatt van, ill. szubjektíve nincs lázra utaló tünet/érzés („megfelel a normálisnak/nincs” az NAI30012-es számú vizsgálatban), és nincs fejfájás, izomfájdalom, köhögés, torokfájás („megfelel a normálisnak/nincs” az NAI30012-es számú vizsgálatban), vagy az említett tünetek „enyhe” minősítést kapnak és csak 24 órán keresztül állnak fenn.

*A tünetek enyhüléséig eltelt idő középértékeinek (napokban megadva) összehasonlítása:
Influenza-pozitív populáció*

Vizsgálat száma	Placebo	Zanamivir 10 mg napi kétszeri inhalációs adagolással	Különbség napokban megadva	(95% CI) p-érték
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
NAIB3001, NAIA3002 és NAIB3002 összevont értékelése	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Asztma/COPD vizsgálat				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Időseken végzett vizsgálat				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 - 3,25) 0,609
Gyermekeken végzett vizsgálat				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) <0,001

Az „Intent to Treat” (ITT) populációban a tünetek enyhüléséig mért időbeli különbség 1,0 nap volt (95% CI: 0,5 – 1,5) az NAIB3001, NAIA3002 és NAIB3002 vizsgálatok összesített értékelése alapján; 1,0 nap volt (95% CI: 0 - 2) az NAI30008 vizsgálatban, ugyancsak 1,0 nap volt (95% CI –1,0 – 3,0) az NAI30012-es számú vizsgálatban, és 0,5 nap volt (95% CI: 0 – 1,5) az NAI30009-es vizsgálatban. A magas rizikófaktorú gyermekekkel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

B típusú influenzában szenvedők (n=163), köztük 79 zanamivirrel kezelt beteg, összesített értékelése során 2,0 napos terápiás előnyt észleltek (95%CI: 0,50 – 3,50).

Három, III-as fázisú vizsgálat összevont értékelése alapján, amelyekben influenza-pozitív, javarészt egészséges felnőttek vettek részt, a szövődmények előfordulása 152/558 (27%) volt a placebo-csoportban és 119/609 (20%) a zanamivirrel kezeltknél (így a relatív kockázat zanamivir:placebo arányában 0,73; 95% CI 0,59 – 0,90, p=0,004). Az NAI30008 vizsgálatban, amelybe asztmában és COPD-ben szenvedő betegeket vontak be, a szövődmények előfordulása 56/153 (37%) volt az influenza-pozitív placebo-csoportban, és 52/160 (33%) az influenza-pozitív zanamivirrel kezeltknél (a zanamivir:placebo relatív kockázat 0,89; 95% CI: 0,65 – 1,21, p=0,520). Az idős betegeken végzett NAI30012 vizsgálatban a szövődmények előfordulása 46/114 (40%) az influenza-pozitív placebo-csoportban és 39/120 (33%) az influenza-pozitív zanamivirrel kezeltknél (a zanamivir:placebo relatív kockázat 0,80, 95% CI: 0,57 – 1,13, p=0,256). A gyermekbetegeken végzett NAI30009 vizsgálatban a szövődmények előfordulása 41/182 (23%) volt az influenza-pozitív placebo-csoportban és 26/164 (16%) volt az influenza-pozitív zanamivirrel kezeltknél (a zanamivir:placebo relatív kockázat 0,70; 95% CI: 0,45 – 1,10, p=0,151).

Egy, javarészt enyhe/közepesen súlyos asztmában és/vagy COPD-ben szenvedő betegek bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálatban nem észleltek klinikailag szignifikáns különbséget a placebo és a zanamivir csoportok között az erőltetett kilégzés másodperctérfogat (FEV₁), és a kilégzési csúcsáramlás (PEFR) értékében, sem a kezelés közben végzett, sem a kezelés utáni mérések során.

Az influenza megelőzése

A Relenza hatásosságát a természetesen előforduló influenza megelőzésében két, háztartásokon belül végzett, expozíció utáni profilaktikus vizsgálatban és két szezonális, közösségen belül kitört influenzajárvány közben végzett profilaktikus vizsgálatban bizonyították. Ezekben a vizsgálatokban a primer végpont a tünetekkel járó, laboratóriumi vizsgálattal igazolt influenza kialakulása volt, amelyet az alábbi jelek közül 2 vagy több kimutathatósága igazolt: a szájból mért 37,8°C-os testhőmérséklet, a szubjektív lázas állapot érzés, köhögés, fejfájás, torokfájás és izomfájdalom; továbbá az influenza laboratóriumi kimutatása tenyésztéssel, PCR-rel vagy szerokonverzióval (a következőképpen definiálva: a konvaleszcens antitest titerértékének 4-szeres emelkedése a kiinduló értékhez képest).

Expozíció utáni profilaktikus alkalmazás

Két vizsgálat értékelte a háztartásoknál az index beteggel történő expozíció utáni profilaktikus kezelés eredményét. Azután, hogy az index beteg megjelentek az első tünetek, 1,5 napon belül a háztartásban élő összes személy (beleértve az összes, 5 éves és annál idősebb családtagot) randomizáltan vagy napi 10 mg Relenzát, vagy placebót kapott naponta kétszer, inhalálva, 10 napon keresztül. Csak az első vizsgálatban, minden index beteg a randomizáció alapján ugyanolyan kezelést kapott (Relenza vagy placebo), mint a háztartás többi tagja. Ebben a vizsgálatban azon háztartások aránya, ahol legalább egy új, szimptomás influenza eset kialakult, a placebo-csoportban tapasztalt 19%-ról (168 családból 32) 4%-ra (169 családból 7) csökkent a Relenzával kezelt családokban (79%-os protektív hatásosság; 95% CI: 57% - 89%, p<0,001). A második vizsgálatban az index betegek nem kaptak kezelést, és a szimptomás influenzás esetek előfordulási gyakorisága a placebo-csoportban tapasztalt 19%-ról (242 családból 46) 4%-ra (245 családból 10) csökkent a Relenzával kezelt családokban (81%-os protektív hatásosság; 95% CI: 64% - 90%, p<0,001). Az influenza A és B alcsoportokban hasonló eredményt kaptak. Ezekben a vizsgálatokban, amelyekben összesen 2128 kontakt esetet regisztráltak, az 5-11 éves gyermekek száma 553 volt, ebből 123 gyerek volt 5-6 éves életkorú. A szimptomás, laboratóriumban igazolt influenza az 5-6 évesek csoportjában (placebo vs. zanamivir) 4/33 (12%) vs. 1/28 (4%) volt az első vizsgálatban, és 4/26 (15%) vs. 1/36 (3%) a második vizsgálatban, ami az idősebb korcsoportok adataival megegyezőnek tűnik. Azonban, mivel ezen vizsgálatoknak nem az volt az elsődleges célja, hogy az egyes korcsoportokban megállapítsa a protektív hatásosságot, az alcsoportokat külön nem értékelték.

Szezonális profilaktikus alkalmazás

Két profilaktikus szezonális vizsgálat során naponta egyszer belégtett 10 mg Relenzát hasonlítottak össze placeboval, 28 napon át alkalmazva, közösségi influenzajárvány idején. Az első vizsgálatban, amelyben védőoltásban nem részesült, 18 éves vagy annál idősebb egészséges felnőttek vettek részt, a szimptomás influenza kialakulása a placebo-csoportban tapasztalt 6,1%-ról (554 egyénből 34) 2,0%-ra (553 egyénből 11) csökkent a Relenzával kezeltéknél (67% protektív hatásosság; 95% CI: 39% - 83%, p<0,001). A második vizsgálatban közösségben élő, legalább 12 éves, az influenza szövődményei szempontjából magas rizikójú egyének vettek részt. A résztvevők 67%-a a vizsgálatot megelőzően influenza elleni védőoltást kapott. Magas kockázatúnak tekintették a 65 éves és annál idősebb, a krónikus légzőszervi vagy kardiovaszkuláris megbetegedésben vagy diabetes mellitusban szenvedő egyéneket. Ebben a vizsgálatban a szimptomás influenza kialakulása a placebo-csoportban tapasztalt 1,4%-ról (1685 egyénből 23) 0,2%-ra (1678 egyénből 4) csökkent a Relenzával kezelt csoportban (83% protektív hatásosság; 95% CI: 56% - 93%, p<0,001).

Tekintettel a korlátozott mennyiségű és következtetések levonására nem alkalmas adatokra, még nem sikerült bizonyítani a Relenza hatásosságát ápolási otthonban lakók esetében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: Humán farmakokinetikai vizsgálatok szerint a gyógyszer abszolút orális biohasznosulása alacsony [átlagosan 2% (min: 1%, max: 5%)]. Szájon át belélegzett zanamivirrel végzett hasonló vizsgálatok kimutatták, hogy az adag kb. 4-17%-a szívódik fel szisztémásan, és a szérumszükszám koncentráció általában 1-2 órán belül alakul ki. A rossz felszívódás következtében alacsony a szisztémás koncentráció, ezért az orális inhalációt követően nincs szignifikáns szisztémás zanamivir expozíció. Nincs bizonyíték arra, hogy az ismételt inhalációs adagolás módosítaná a kinetikát.

Eloszlás: A zanamivir nem kötődik fehérjéhez (<10%). A zanamivir eloszlási térfogata felnőtteknél kb. 16 l, amely megközelíti az extracelluláris víz térfogatát. Az orális inhalációt követően a zanamivir nagy koncentrációban rakódik le az egész légzőtraktusban, ezáltal jut el a gyógyszer az influenza-fertőzés helyére.

Biotranszformáció: A zanamivir a vesén keresztül változatlan formában ürül, nem metabolizálódik.

Elimináció: A zanamivir szérumszükszám felezési ideje az orális inhalációt követően 2,6-5,05 óra. A gyógyszer teljes mértékben kiürül renális filtrációval. A teljes clearance, a vizelet clearance-ből következően 2,5-10,9 l/óra. A renális elimináció 24 órán belül befejeződik.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: A belélegzett zanamivir körülbelül 4-17%-a szívódik fel. Egy egyszeri intravénás adag zanamivirrel végzett vizsgálat során a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekben a gyógyszer szinteket 2 mg-os, vagy az inhaláció után várható expozíció kétszeresének megfelelő adag alkalmazása után mérték. A szokásos adagolás esetén (10 mg naponta kétszer) várható expozíció az 5. napon 40-szer alacsonyabb, mint amennyit egészséges egyének ismételt intravénás adagolás után toleráltak. Tekintettel a lokális koncentráció fontosságára, az alacsony szisztémás expozícióra és a korábban említett magas adagok tolerálhatóságára, nem javasolt a dózis módosítása.

Májkárosodásban szenvedő betegek: A zanamivir nem metabolizálódik, ezért májkárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására.

Idősebb betegek: 20 mg-os napi terápiás adagok esetén a biohasznosulás alacsony (4-17%), ezért a betegek szisztémás zanamivir expozíciója nem jelentős. Valószínűtlen, hogy a farmakokinetika bármely, korral járó megváltozása klinikai következményekkel járna, így az adagolás módosítása nem szükséges.

Gyermekek: Egy nyílt, egyadagos vizsgálatban 16 (6 és 12 év közötti) gyermekben vizsgálták a zanamivir farmakokinetikáját, porinhalációs (10 mg-os) gyógyszerformát alkalmazva (Diskhaler készülékkel). A gyermekek szisztémás expozíciója hasonló volt, mint amikor felnőttek kaptak 10 mg-ot porinhalációval, de a szórás nagy volt minden korcsoportban, ezen belül is a legnagyobb mértékű a legfiatalabb korosztályban. Öt beteg eredményét nem értékelték, mivel egyik időpontban sem, vagy még 1,5 órával az adagolást követően sem volt kimutatható a gyógyszer a szérumban, ami nem megfelelő gyógyszeradagolásra utal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az általános toxikológiai vizsgálatokban nem találtak szignifikáns zanamivir toxicitást. A zanamivir nem volt genotoxikus, és a patkányokon és egereken végzett hosszú távú karcinogénitási vizsgálatok során nem észleltek klinikailag releváns hatást.

A legfeljebb 90 mg/ttkg/nap adagban beadott intravénás zanamivir adásakor nem figyeltek meg gyógyszerrel kapcsolatos fejlődési rendellenességet, anyai vagy foetális toxicitást terhes patkányoknál vagy nyulaknál vagy magzataiknál. Egy kiegészítő patkány embryofoetális fejlődéses vizsgálatban a legmagasabb 80 mg/ttkg-os zanamivir adag napi háromszor való subcutan beadását követően (240 mg/ttkg/nap; teljes napi adag) a kitett utódokban megnőtt számos minor csontrendszeri és viscerális módosulás és elváltozás előfordulási aránya, és legtöbbjük előfordulása a korábban vizsgált törzsek esetében való előfordulás háttéradataim belül maradt. Az AUC mérések alapján a 80 mg/ttkg-os adag (240 mg/ttkg/nap) a terápiásan belélegzett adag humán expozíciójánál körülbelül

1000-szer nagyobb expozíciót eredményezett. A patkányokon végzett peri- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban nem volt klinikailag jelentős károsodás az utódok fejlődésében.

A zanamivir legfeljebb 90 mg/ttkg/nap intravénás dózisának nem volt hatása a kezelt vagy a következő generációs hím és nőstény patkányok termékenységére és szaporodási funkciójára.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát (mely tejfehérjét tartalmaz).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

10 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4x25 mg adagolt inhalációs por kerek, szabályosan elhelyezett rekeszt tartalmazó Alu/PVC/Alu/OPA buborékcsoomagolás korongban (Rotadisk).

A dobozban van egy belégzéssel működtetett műanyag inhalálókészülék (Diskhaler) is, amelynek segítségével lehet a fóliakorongban lévő gyógyszert adagolni (két rekesz tartalma képez egy adagot).

1 db vagy 5 db kerek fóliakorong (Rotadisk) műanyag tartályban, műanyag inhalálókészülékkel (Diskhaler) dobozban.

Pandémiás nagybani csomagolás: 77 db Diskhaler és 77 db, egyenként 5 db Relenza rotadisk-et tartalmazó tartály dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az inhalálókészülékben (Diskhaler) egy, négy fóliarekeszt tartalmazó korong van. Az inhaláló alkalmazásakor a fóliarekesz átszűrődik, majd egy mély belégzéssel a por a fűvókán keresztül bejut a légzőrendszerbe. Az alkalmazás részletes leírása a csomagolásban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy keresztes)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft.
1124 Budapest, Csörsz u. 43.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-20325/01 (5x)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. március 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. november 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2018. december 4.