

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Relenza

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zanamivirum 5 mg v jedné dávce.

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.

Popis přípravku: Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by se měla zahájit co nejdříve, a to během 48 hodin od nástupu příznaků.

Přípravek Relenza je určen pouze k inhalačnímu podání pomocí zdravotnického prostředku - Diskhaler. Pro každou inhalaci je určen jeden blister.

Doporučená dávka přípravku Relenza představuje dvě inhalace (2 x 5 mg) dvakrát denně po dobu pěti dnů, čímž se dosáhne celkové inhalované denní dávky 20 mg.

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

Snížení funkcí ledvin nebo jater

Při snížení funkcí ledvin nebo jater není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

Starší pacienti

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

Děti (\geq 5 let)

Dětem této věkové skupiny není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku (viz bod 6.1).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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, nebylo možné demonstrovat účinnost a bezpečnost podávání přípravku Relenza u těchto skupin. Účinnost zanamiviru u 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 žádnou předchozí anamnézu respiračního onemocnění. Pacienti, u kterých se vyskytnou takové reakce, by měli ukončit podávání přípravku Relenza a vyhledat okamžitě lékaře.

Vzhledem k omezeným zkušenostem pacienti s těžkou formou astmatu vyžadují pečlivé zvážení rizika ve spojení s očekávaným přínosem léčby. Relenza by neměla být podána, pokud by nebylo zajištěno pečlivé monitorování a v případě bronchokonstrikce vhodná klinická léčba. U pacientů s perzistujícím astmatem nebo těžkou formou CHOPN by měla 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 (CHOPN), pacienti by měli být informováni o možném riziku vzniku bronchospazmu při podávání přípravku Relenza a měli by být vybaveni rychle působícími bronchodilatancií. Pacienti na udržující inhalační bronchodilatační léčbě by měli být poučeni o užití bronchodilatancií před podáním přípravku Relenza (viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zanamivir se neváže na bílkoviny krevní plazmy a nepodléhá přeměně a metabolizaci v játrech. Klinicky významné lékové interakce nejsou pravděpodobné. Zanamivir podávaný po dobu 28 dnů nenarušil imunitní odpověď proti chřipkové vakcinaci.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: bezpečnost přípravku Relenza v průběhu těhotenství nebyla sledována.

Testováním přípravku v průběhu reprodukce u potkanů a králíků bylo prokázáno, že zanamivir prochází placentární bariérou. Vysoké dávky zanamiviru nevedly k vzniku malformací u potkanů nebo králíků a byly hlášeny pouze malé změny. Možné riziko pro člověka není známé. Relenza by se neměla podávat během těhotenství, pokud očekávaný přínos pro matku nevyváží možné riziko pro plod.

Kojení: zkoušky prokázaly, že zanamivir se vylučuje do mléka potkanů. Neexistují však žádné studie o jeho vylučování do lidského mateřského mléka.

Podávání zanamiviru kojícím matkám se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při užívání tohoto přípravku se neprojevovalo negativní ovlivnění činností vyžadujících zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Nežádoucí účinky vztahující se k možným příznakům souvisejícím s léčbou níže uvedených orgánových systémů a frekvenci výskytu. Četnost je definována: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100; < 1/10), méně časté (> 1/1000, < 1/100), vzácné (> 1/10.000, < 1/1000) a velmi vzácné (< 1/10.000).

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergická reakce včetně otoku obličeje a hltanu.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus, dušnost, pocit svírání nebo zúžení hrdla

Poruchy kůže a podkoží

Velmi vzácné: vyrážka (rash), kopřivka

4.9 Předávkování

Vzhledem ke způsobu aplikace a perorální biologické dostupnosti zanamiviru (2 až 3 %) je nepravděpodobné, že by mohlo dojít k náhodnému předávkování. Dávky až do 64 mg/den (což je přibližně trojnásobek maximální denní doporučené dávky), aplikované nebulizérem v podobě inhalace nevyvolaly nežádoucí účinky. Rovněž při systémové expozici až 1200 mg/den nitrožilně po dobu pěti dnů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina - Virostatikum

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 v 0,64 nM – 7,9 nM proti viru chřipky typu A a B). Virová neuraminidáza napomáhá uvolnění nově vytvořených částic viru z infikovaných buněk, a může tak usnadnit vstup viru hlenem až k povrchu epitelálních buněk a přestup virové infekce do ostatních buněk. Inhibice aktivity tohoto enzymu se projevila v *in vitro* i *in vivo* aktivitě proti replikaci viru chřipky typu A a B a obnáší veškeré známé subtypy neuraminidáz virů chřipky typu A.

Působení zanamiviru je extracelulární. Přípravek omezuje propagaci virů chřipky typu A i B inhibicí uvolňování infekčních virionů z epitelálních 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. V klinických studiích nebyla dosud zjištěna snížená citlivost k zanamiviru ve vzorcích od pacientů před a po početí léčby.

Klinické zkušenosti

Relenza zmírňuje chřipkové příznaky a snižuje jejich medián trvání o 1,5 dne (v rozsahu 0,25 – 2,5 dne), jak je uvedeno v níže přiložené tabulce. Účinnost přípravku Relenza byla demonstrována u jinak zdravých jedinců, když byla léčba zahájena během 48 hodin od počátku příznaků. U pacientů bez horeček (< 37,8 °C) nebyl prokázán přínos této léčby.

V šesti klíčových studiích fáze III, randomizovaných, placebem kontrolovaných, souběžných skupin, multicentrických (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 a NAI30009) léčebných studiích 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 studii NAI30009 (n=471), která zahrnovala pouze pediatrické pacienty ve věkovém rozmezí 5 až 12 let. Populace „Intent to Treat“ (ITT) zahrnovala v těchto šesti klinických studiích 2942 pacientů, ze kterých 1490 obdrželo 10 mg zanamiviru dvakrát denně cestou perorální inhalace. Primárně 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 („stejně jako normální/žádné“ ve studii NAI30012), nebo bolest hlavy, bolest svalů, kašel a bolest hrdla zaznamenané jako „žádné“ („stejně 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 % CI) 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 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	1.25	(0.5, 2.0) <0.001

U starších pacientů (≥ 65 let) nebyl střední čas nutný ke zmírnění chřipkových příznaků signifikantně zkrácen.

Při analýze populace „Intent to Treat“ (ITT) byl rozdíl v dosažení zmírnění příznaků 1 den (95 % CI: 0.5 až 1.5) v kombinované analýze v NAIB3001, NAIA3002 a NAIB3002; 1.0 dne (95 % CI: až 2) ve studii NAI30008 a 1.0 dne (95 % CI: 1.0 až 3.0) ve studii NAI30012 a 0.5 dnů (95 % CI: 0 až 1.5) ve studii NAI30009.

U kombinované analýzy pacientů s chřipkou typu B (n=163), včetně 79 léčených zanamivirem, byl pozorován 2.0 denní přínos léčby (95 % CI: 0.50 až 3.50).

V celkových výsledcích studií fáze III u dospělých s prokázaným chřipkovým onemocněním převážně zdravých jedinců se výskyt komplikací pohyboval 152/558 (27 %) u příjemců placebo a 119/609 (20 %) u léčených zanamivirem (možné riziko 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 pohyboval 56/153 (37 %) u pacientů s chřipkou léčených placebem a 52/160 (33 %) u nemocných chřipkou léčených zanamivirem (možné riziko 0.89; CI: 0.65 až 1.21, $p=0.520$). U starších pacientů účastnících se klinické studie NAI30012 byl výskyt komplikací 46/114 (40 %) u jedinců s chřipkou léčenou placebem a 39/120 (33 %) u jedinců s chřipkou léčenou zanamivirem (poměrné riziko 0.80, 95 % CI: 0.57 až 1.13, $p=0.256$).

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 rychlého výdechový objem za sekundu (FEV_1), nebo maximální výdechové rychlosti (PEFR) měřené v průběhu léčby nebo po ukončení léčby.

V pediatričké studii NAI30009 výskyt nežádoucích účinků ve skupině se zanamivirem byl 48/224 (21 %) a 65/247 (26 %) v placebové skupině.

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 10 až 20 % 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

Po 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. Po podání jednotné dávky 10 mg byla koncentrace zanamiviru měřena ve sputu. Koncentrace zanamiviru byla naměřena v podobě 337 (rozsah 58 – 1593) násobku a 52 (rozsah 17 – 286) násobku nad medián virové neuraminidazové IC_{50} po 12 a 24 hodinách. Vysoké koncentrace zanamiviru v dýchacím ústrojí způsobí rychlé spuštění inhibice virové neuraminidázy. Hlavními místy ukládání léku jsou orofarynx (průměr 78 %), odkud je zanamivir rychle eliminován gastrointestinální cestou. Časné ukládání v plicích se pohybuje mezi 8 a 21 %.

Metabolismus

Zanamivir se nemetabolizuje a v nezměněné podobě se vylučuje ledvinami. V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že zanamivir neovlivňuje aktivitu izoenzymů cytochromu P450 (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) v lidském jaterním mikrosomu, ani neindukuje

cytochrom P450 u potkanů, na jejichž základě se lze domnívat, že metabolické interakce mezi zanamivirem a jinými léčivými jsou *in vivo* nepravděpodobné.

Eliminace

Po inhalačním podání dosahuje poločas eliminace zanamiviru v séru 2,6 až 5,05 h. V plném rozsahu se zanamivir v nezměněné podobě vylučuje močí. 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.

Snížená funkce ledvin

Při inhalačním podání zanamiviru je přibližně 10 – 20 % dávky absorbováno. U těžkého poškození renálních funkcí byly odebrány vzorky studovaných jedinců po jednotlivé intravenózní dávce 2 mg a dosažené hladiny byly dvakrát až čtyřikrát vyšší, než by byla očekávána expozice po inhalaci. Při použití normálního dávkovacího režimu (10 mg dvakrát denně) je předpokládána 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 pacientům s těžkým ledvinovým selháním dávku upravovat.

Porucha funkce jater

Zanamivir se nemetabolizuje v játrech, a proto u pacientů s poškozením jater není zapotřebí dávku upravovat.

Starší pacienti

Při terapeutických denních dávkách 20 mg je biologická dostupnost nízká (10 až 20 %), 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 24 pediatrických jedinců ve věkovém rozmezí od 3 měsíců do 12 let při podání inhalační lékové formy nebulizované (10 mg) a suchého prášku (10 mg). Systémová expozice u dětí byla stejná s podáním 10mg inhalačního prášku dospělým.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z výsledků preklinického zkoušení přípravku na zvířatech nevyplývá, že by zanamivir měl toxický účinek. V rámci dlouhodobých testů karcinogenity u potkanů a myši zanamivir nevykazoval kancerogenní ani genotoxický účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Kulatý Rotadisk (OPA-Al-PVC/Al blistr) o průměru 4 cm se čtyřmi dávkami ve vypouklých jamkách (5 ks v malé krabičce), Diskhaler z umělé hmoty, krabička.
Velikost balení: 5 rotadisků po 4 dávkách, Diskhaler je součástí balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, Velká Británie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

42/445/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.9.2000/ 14.6.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.6.2006