

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Relenza 5 mg/dávka
dávkovaný inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé dávkované množstvo inhalačného prášku (jeden blister) obsahuje 5 mg zanamiviru.
Každá inhalovaná dávka (množstvo, ktoré vyjde z náustka Diskhalera) obsahuje 4,0 mg zanamiviru.

Pomocná látka so známym účinkom

Monohydrát laktózy (približne 20 mg, ktorá obsahuje mliečnu bielkovinu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dávkovaný inhalačný prášok. Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chrípky

Relenza je určená na liečbu chrípky A a B u dospelých a detí (≥ 5 rokov), u ktorých sa prejavujú príznaky typické pre chrípku v čase, keď chrípka cirkuluje v komunite.

Prevenia chrípky

Relenza je určená na postexpozičnú profylaxiu chrípky A a B u dospelých a detí (≥ 5 rokov) po kontakte s klinicky diagnostikovaným prípadom v domácnosti (deti vo veku 5 – 11 rokov, pozri časť 5.1). Vo výnimočných prípadoch sa Relenza môže zväziť na sezónnu profylaxiu chrípky A a B počas vypuknutia chrípky v komunite (napr. v prípade nevhodného spojenia medzi cirkulujúcimi kmeňmi a kmeňmi očkovacej látky a v pandemickej situácii).

Relenza nenahrádza očkovanie proti chrípke. Náležité použitie Relenzy na prevenciu chrípky sa má určiť od prípadu k prípadu v závislosti od okolností a populácie, ktorá potrebuje ochranu.

Pri používaní antivirov na liečbu a prevenciu chrípky sa musia vziať do úvahy oficiálne odporúčania, variabilita epidemiológie a dopad ochorenia v rôznych zemepisných oblastiach a populáciách pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lieky, ktoré sa inhalujú, napr. liek proti astme, sa musia podať pred podaním Relenzy (pozri časť 4.4).

Liečba chrípky

Liečba sa má začať čo najskôr, do 48 hodín po vzniku príznakov u dospelých a do 36 hodín po vzniku príznakov u detí.

Relenza sa aplikuje do dýchacích ciest len inhaláciou ústami pomocou dodávaného inhalátora Diskhaler (pozri časť „Návod krok za krokom, ako používať váš Relenza Diskhaler“ v písomnej informácii pre používateľa pre pokyny na správne použitie, vrátane čistenia inhalátora). Na každú inhaláciu sa má použiť jeden blister.

Odporúčanou dávkou Relenzy na liečbu chrípky u dospelých a detí vo veku od 5 rokov sú dve inhalácie (2 x 5 mg) dvakrát denne počas 5 dní, čím sa dosiahne celková inhalovaná denná dávka 20 mg.

Prevenia chrípky

Postexpozičná profylaxia

Odporúčanou dávkou Relenzy na prevenciu chrípky, po bezprostrednom kontakte s infikovaným jedincom, sú dve inhalácie (2 x 5 mg) jedenkrát denne počas 10 dní. Liečba sa má začať čo najskôr a do 36 hodín po expozícii infikovanej osobe.

Sezónna profylaxia

Odporúčanou dávkou Relenzy na prevenciu chrípky počas vypuknutia chrípky v komunite sú 2 inhalácie (2 x 5 mg) jedenkrát denne počas až 28 dní.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene: Zmena dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Starší pacienti: Zmena dávkovania nie je potrebná (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Relenza je kontraindikovaná u pacientov s alergiou na mliečnu bielkovinu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vzhľadom na obmedzený počet pacientov s ťažkou astmou alebo s iným chronickým respiračným ochorením, pacientov s nestálymi chronickými ochoreniami alebo pacientov s oslabeným imunitným systémom (pozri časť 5.1), ktorí boli liečení, nie je možné dokázať účinnosť a bezpečnosť Relenzy v týchto skupinách pacientov. Kvôli obmedzeným a nepreukazným údajom nebola dokázaná účinnosť Relenzy v prevencii chrípky v sanatóriách. Nepreukázala sa ani účinnosť zanamiviru v liečbe starších ľudí vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 5.1).

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady pacientov liečených Relenzou, u ktorých došlo k bronchospazmu a/alebo k zhoršeniu respiračnej funkcie, ktoré môžu byť akútne a/alebo závažné. Niektorí z týchto pacientov nemali respiračné ochorenie v predošlej anamnéze. Každý pacient, u ktorého dôjde k takýmto reakciám, musí prerušiť užívanie Relenzy a okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Kvôli obmedzeným skúsenostiam je u pacientov s ťažkou astmou potrebné dôkladne zvážiť pomer medzi rizikom a očakávaným prínosom a Relenza sa nesmie podať, pokiaľ nie je pre prípad bronchokonstrikcie k dispozícii starostlivý lekársky dohľad a príslušné klinické vybavenie. U pacientov s perzistentnou astmou alebo ťažkou CHOCHP sa má liečba základného ochorenia optimalizovať počas liečby Relenzou.

Ak sa zanamivir považuje za vhodný pre pacientov s astmou alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, pacienti musia byť informovaní o možnom riziku bronchospazmu pri užívaní Relenzy a musia mať k dispozícii rýchlo pôsobiace bronchodilatancium. Pacienti na udržiavacej liečbe inhalačnými bronchodilatanciami majú byť poučení, aby pred užitím Relenzy použili svoje bronchodilatancia (pozri časť 4.2).

Inhalačný prášok zanamiviru sa nesmie použiť na prípravu magistraliter roztoku podávaného prostredníctvom nebulizácie alebo mechanickej ventilácie. Hlásené boli prípady hospitalizovaných pacientov s chrípkou, ktorým sa roztok pripravený z inhalačného prášku zanamiviru podával prostredníctvom nebulizácie alebo mechanickej ventilácie, vrátane smrteľného prípadu, v ktorom bolo hlásené, že laktóza v tejto zmesi zabránila správne fungovaniu prístroja mechanickej ventilácie. Inhalačný prášok zanamiviru sa musí podávať iba pomocou dodávanej pomôcky (pozri časť 4.2).

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Relenza nenahrádza očkovanie proti chrípke a používanie Relenzy nesmie ovplyvniť hodnotenie potreby každoročného očkovania jedincov. Ochrana pred chrípkou trvá len tak dlho, ako sa Relenza podáva. Relenza sa má použiť na liečbu a prevenciu chrípky len vtedy, keď spoľahlivé epidemiologické údaje svedčia o tom, že chrípka cirkuluje v komunite.

Relenza je účinná len proti ochoreniu spôsobenému vírusmi chrípky. Neexistujú dôkazy o účinnosti Relenzy proti inému ochoreniu spôsobenému inými pôvodcami ako sú vírusy chrípky.

Počas podávania Relenzy pacientom s chrípkou boli hlásené neuropsychické nežiaduce udalosti, najmä u detí a dospievajúcich. Preto sa u pacientov majú prísne sledovať zmeny v správaní a u každého pacienta sa majú starostlivo zhodnotiť prínosy a riziká pokračujúcej liečby (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť zanamivir

Zanamivir sa eliminuje obličkami glomerulárnou filtráciou. Klinicky významné liekové interakcie nie sú pravdepodobné.

Potenciál zanamiviru ovplyvniť iné lieky

Zanamivir neinhibuje enzýmy cytochrómu P450 (CYP) CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Zanamivir neovplyvňuje ani renálne transportéry OAT1, OAT2, OAT3 a OAT4, OCT1 a OCT2, OCT2-A, OCT3 a urátový transportér hURAT1.

Zanamivir, keď sa podával počas 28 dní, nenarušil imunitnú odpoveď na očkovaciu látku proti chrípke.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Po inhalačnom podaní je systémová expozícia zanamiviru nízka; k dispozícii však nie sú žiadne informácie o prechode zanamiviru placentou u ľudí. K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití zanamiviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Relenzy počas gravidity, pokiaľ nie je klinický stav ženy taký, že možný prínos pre matku významne prevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Po inhalačnom podaní je systémová expozícia zanamiviru nízka; k dispozícii však nie sú žiadne informácie o vylučovaní zanamiviru do ľudského materského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Relenzou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne klinicky významné účinky zanamiviru na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zanamivir nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zriedkavo boli hlásené prípady pacientov s respiračným ochorením (astma, CHOCHP) v predošlej anamnéze a veľmi zriedkavo boli hlásené prípady pacientov bez respiračného ochorenia v predošlej anamnéze, u ktorých po použití Relenzy došlo k akútnemu bronchospazmu a/alebo k závažnému zhoršeniu respiračnej funkcie (pozri časť 4.4).

Nežiaduce udalosti, ktoré sa považujú za prinajmenej pravdepodobne súvisiace s liečbou, sú uvedené nižšie podľa telesného systému, triedy orgánu a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému:

Menej časté: reakcie alergického typu zahŕňajúce orofaryngeálny edém
Zriedkavé: anafylaktické/anafylaktoidné reakcie, edém tváre

Poruchy nervového systému:

Menej časté: u pacientov s príznakmi chrípky boli hlásené vazovégové reakcie, ako napríklad horúčka a dehydratácia, ku ktorým došlo v krátkom čase po inhalácii zanamiviru.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: bronchospazmus, dyspnoe, zovretie alebo stiahnutie hrdla

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: vyrážka
Menej časté: urtikária
Zriedkavé: závažné kožné reakcie zahŕňajúce multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu

Psychické poruchy a poruchy nervového systému:

Počas podávania Relenzy pacientom s chrípkou boli hlásené kŕče a psychické nežiaduce udalosti, ako sú znížená úroveň vedomia, nezvyčajné správanie, halucinácie a delírium. Tieto príznaky boli hlásené najmä u detí a dospievajúcich. Kŕče a psychické príznaky boli hlásené aj u pacientov s chrípkou, ktorí neužívali Relenzu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Klinické prejavy a príznaky hlásené po inhalačnom podaní nadmerných dávok zanamiviru sú podobné tým, ktoré boli hlásené po inhalačnom podaní terapeutických dávok zanamiviru a/alebo ktoré súvisia so základným ochorením.

Liečba

Keďže zanamivir má nízku molekulovú hmotnosť, nízku väzbu na bielkoviny a malý distribučný objem, predpokladá sa, že sa dá odstrániť hemodialýzou. Ďalšia liečba sa má riadiť klinickým stavom alebo odporúčaniami národného toxikologického centra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, inhibítory neuraminidázy

ATC kód: J05AH01

Mechanizmus účinku

Zanamivir je selektívny inhibítor neuraminidázy, povrchového enzýmu vírusu chrípky. Inhibícia neuraminidázy sa vyskytovala *in vitro* pri veľmi nízkych koncentráciách zanamiviru (50 % inhibícia pri 0,64 nmol/l - 7,9 nmol/l proti kmeňom vírusu chrípky typu A a B). Vírusová neuraminidáza napomáha uvoľňovaniu novovytvorených vírusových častíc z infikovaných buniek a môže zlepšovať prienik vírusu mukózou k povrchu epitelových buniek, a tým podporovať šírenie infekcie do ďalších buniek. K inhibícii tohto enzýmu dochádza *in vitro* aj *in vivo* pri replikácii vírusu chrípky typu A aj B a účinok zahŕňa všetky známe podtypy neuraminidázy vírusu chrípky A.

Zanamivir účinkuje mimo bunky. Znižuje šírenie vírusu chrípky A aj B tým, že bráni uvoľňovaniu infekčných chrípkových vírusových častíc z epitelových buniek dýchacích ciest. K replikácii vírusu chrípky dochádza v povrchovom epiteli dýchacích ciest. Účinnosť lokálneho podávania zanamiviru práve do tohto úseku dýchacích ciest bola preukázaná v klinických štúdiách.

Rezistencia

Selekcia rezistencie počas liečby zanamivirom je zriedkavá. Znížená citlivosť na zanamivir je spájaná s mutáciami, ktoré spôsobujú zmeny aminokyselín vo vírusovej neuraminidáze alebo vo vírusovom hemaglutiníne alebo v oboch. V ľudských vírusoch a vo vírusoch so zoonotickým potenciálom sa počas liečby zanamivirom objavili substitúcie v neuraminidáze, ktoré spôsobili zníženú citlivosť na zanamivir: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Substitúcia v neuraminidáze Q136K (A/H1N1 a A/H3N2) spôsobuje vysoko-úrovňovú rezistenciu na zanamivir, ale je vyselektovaná počas adaptácie na bunkovú kultúru a nie počas liečby.

Klinický dosah zníženej citlivosti týchto vírusov nie je známy a vplyv špecifických substitúcií na citlivosť vírusu na zanamivir môže závisieť od kmeňov vírusu.

Skrížená rezistencia

V neuraminidázovom inhibičnom teste bola pozorovaná skrížená rezistencia medzi zanamivírom a oseltamivírom alebo peramivírom. Niekoľko substitúcií aminokyselín v neuraminidáze, ktoré vznikajú počas liečby oseltamivírom alebo peramivírom, má za následok zníženú citlivosť na zanamivir. Klinický dosah substitúcií súvisiacich so zníženou citlivosťou na zanamivir a na iné inhibitory neuraminidázy je rôzny a môže závisieť od kmeňov vírusov.

Sústitúcia H275Y je najčastejšou substitúciou v neuraminidáze súvisiacou s rezistenciou a spája sa so zníženou citlivosťou na peramivir a oseltamivir. Táto substitúcia nemá žiadny vplyv na zanamivir; preto si vírusy so substitúciou H275Y zachovávajú úplnú citlivosť na zanamivir.

Klinické skúsenosti

Liečba chrípky

U dospelých Relenza zmiernuje príznaky chrípky a skracuje priemernú dobu ich trvania o 1,5 dňa (rozsah 1,0 - 2,5 dňa), ako je uvádzané v tabuľke nižšie. Priemerný čas do zmiernenia príznakov chrípky u starších pacientov (≥ 65 rokov) a u detí vo veku 5 - 6 rokov nebol významne kratší. Účinnosť Relenzy bola dokázaná u inak zdravých dospelých, keď sa liečba začala do 48 hodín, a u inak zdravých detí, keď sa liečba začala do 36 hodín, po vzniku príznakov. U pacientov s nehorúčkovitými ochoreniami ($< 37,8$ °C) sa nedokázal liečebný prínos.

1. Uskutočnilo sa šesť hlavných, randomizovaných, placebom kontrolovaných, paralelných, multicentrických štúdií III. fázy (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 a NAI30009) zameraných na liečbu prirodzene získanej chrípky typu A a B zanamivírom. Do štúdie NAI30008 boli zaradení len pacienti s astmou ($n = 399$), CHOCHP ($n = 87$) alebo s astmou a CHOCHP ($n = 32$), do štúdie NAI30012 boli zaradení len starší (≥ 65 rokov) pacienti ($n = 358$) a do štúdie NIA30009 boli zaradení len pediatrickí pacienti vo veku od 5 do 12 rokov ($n = 471$). Populácia všetkých randomizovaných pacientov (tzv. Intent to Treat) v týchto šiestich štúdiách pozostávala z 2 942 pacientov, z ktorých 1 490 užívalo 10 mg zanamiviru dvakrát denne perorálnou inhaláciou. Primárny koncový bod bol rovnaký vo všetkých šiestich štúdiách III. fázy, t.j. čas do zmiernenia klinicky významných prejavov a príznakov chrípky. Vo všetkých šiestich štúdiách III. fázy bolo zmiernenie definované ako žiadna horúčka, t.j. teplota $< 37,8$ °C a „žiadna“ horúčkovitosť (rovnako ako „normálna/žiadna“ v NAI30012), a „žiadna“ (rovnako ako „normálna/žiadna“ v NAI30012) alebo „mierna“ bolesť hlavy, myalgia, kašeľ a bolesť v hrdle a udržanie tohto stavu príznakov počas 24 hodín.

Porovnanie priemerného času (dní) do zmiernenia príznakov chrípky: Populácia s pozitívnym nálezom chrípky

Štúdia	Placebo	Zanamivir 10 mg inhalácia dvakrát denne	Rozdiel v dňoch	(95 % IS) 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, NAIB3002	n = 558 6,5	n = 609 5,0	1,5	(1,0 ; 2,0) < 0,001
Štúdia astmy/CHOCHP				
NAI30008	n = 153 7,0	n = 160 5,5	1,5	(0,5 ; 3,25) 0,009
Štúdia u starších pacientov				
NAI30012	n = 114 7,5	n = 120 7,25	0,25	(-2,0 až 3,25) 0,609
Štúdia u detí				
NAI30009	n = 182 5,0	n = 164 4,0	1,0	(0,5 ; 2,0) < 0,001

IS – interval spoľahlivosti

V populácii všetkých randomizovaných pacientov (tzv. Intent to Treat, ITT) bol rozdiel v čase do zmiernenia príznakov 1,0 deň (95 % IS: 0,5 až 1,5) v kombinovanej analýze NAIB3001, NAIA3002 a NAIB3002, 1,0 deň (95 % IS: 0 až 2) v štúdiu NAI30008, 1,0 deň (95 % IS: -1,0 až 3,0) v štúdiu NAI30012 a 0,5 dňa (95 % IS: 0 až 1,5) v štúdiu NAI30009. U vysoko rizikových detí existujú obmedzené údaje.

V kombinovanej analýze pacientov s chrípkou typu B (n = 163), zahŕňajúcej 79 pacientov liečených zanamivírom, bol pozorovaný 2-dňový liečebný prínos (95 % IS: 0,50 až 3,50).

V súhrnnej analýze 3 štúdií III. fázy u prevažne zdravých dospelých s pozitívnym nálezom chrípky bol výskyt komplikácií 152/558 (27 %) u pacientov užívajúcich placebo a 119/609 (20 %) u pacientov užívajúcich zanamivir (relatívne riziko zanamivir:placebo 0,73; 95 % IS: 0,59 až 0,90, p = 0,004). V štúdiu NAI30008, do ktorej boli zaradení pacienti s astmou a CHOCHP, bol výskyt komplikácií 56/153 (37 %) u pacientov s pozitívnym nálezom chrípky užívajúcich placebo a 52/160 (33 %) u pacientov s pozitívnym nálezom chrípky užívajúcich zanamivir (relatívne riziko zanamivir:placebo 0,89; 95 % IS: 0,65 až 1,21, p = 0,520). V štúdiu NAI30012, do ktorej boli zaradení starší pacienti, bol výskyt komplikácií 46/114 (40 %) u pacientov s pozitívnym nálezom chrípky užívajúcich placebo

a 39/120 (33 %) u pacientov s pozitívnym nálezom chrípky užívajúcich zanamivir (relatívne riziko zanamivir:placebo 0,80; 95 % IS: 0,57 až 1,13, $p = 0,256$). V štúdiu NAI30009 u detí bol výskyt komplikácií 41/182 (23 %) u detí s pozitívnym nálezom chrípky užívajúcich placebo a 26/164 (16 %) u detí s pozitívnym nálezom chrípky užívajúcich zanamivir (relatívne riziko zanamivir:placebo 0,70; 95 % IS: 0,45 až 1,10, $p = 0,151$).

V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov prevažne s miernou/stredne ťažkou astmou a/alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) nebol žiadny klinicky významný rozdiel medzi zanamivírom a placebom v hodnotách úsilného výdychového objemu za prvú sekundu (FEV_1) ani v maximálnych hodnotách vydychovaného prúdu vzduchu (PEFR), ktoré boli merané počas liečby a po ukončení liečby.

Prevenencia chrípky

Účinnosť Relenzy v prevencii prirodzene sa vyskytujúceho chrípkového ochorenia bola preukázaná v dvoch štúdiách postexpozíčnej profylaxie v domácnostiach a v dvoch štúdiách sezónnej profylaxie počas vypuknutia chrípky v komunite. Koncovým bodom primárnej účinnosti v týchto štúdiách bol výskyt symptomatickej, laboratórne potvrdenej chrípky, definovanej ako prítomnosť dvoch alebo viacerých z nasledujúcich príznakov: teplota nameraná orálne $37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ alebo horúčnosť, kašeľ, bolesť hlavy, bolesť v hrdle a myalgia; a laboratórne potvrdenie chrípky kultiváciou, PCR, alebo sérokonverziou (definovanou ako 4-násobný vzostup titra protilátok v čase rekonvalescencie od východiskovej hodnoty).

Postexpozíčná profylaxia

Dve štúdie hodnotili postexpozíčnú profylaxiu u kontaktov pôvodne chorých v domácnosti. Do 1,5 dňa od vzniku príznakov u pôvodne chorého bola každá domácnosť (zahŕňajúca všetkých členov rodiny vo veku ≥ 5 rokov) randomizovaná do skupiny s Relenzou 10 mg, alebo do skupiny s placebom inhalovaným jedenkrát denne počas 10 dní. Len v prvej štúdiu bol každý pôvodne chorý randomizovaný do rovnakej liečebnej skupiny (skupiny s Relenzou alebo s placebom) ako ostatní členovia domácnosti. V tejto štúdiu sa podiel domácností s aspoň jedným novým prípadom symptomatickej chrípky znížil v rozsahu od 19 % (32 zo 168 domácností) v skupine s placebom do 4 % (7 zo 169 domácností) v skupine s Relenzou (79 % účinnosť ochrany; 95 % IS: 57 % až 89 %, $p < 0,001$). V druhej štúdiu neboli pôvodne chorí liečení a výskyt symptomatickej chrípky sa znížil v rozsahu od 19 % (46 z 242 domácností) v skupine s placebom do 4 % (10 z 245 domácností) v skupine s Relenzou (81 % účinnosť ochrany; 95 % IS: 64 % až 90 %, $p < 0,001$). V podskupinách s chrípkou typu A alebo B boli výsledky podobné. V týchto štúdiách, do ktorých bolo zaradených celkovo 2 128 prípadov kontaktov, bolo 553 detí vo veku 5 - 11 rokov, z ktorých 123 detí bolo vo veku 5 - 6 rokov. Výskyt symptomatickej, laboratórne potvrdenej chrípky v skupine 5- až 6-ročných (placebo oproti zanamiviru) bol 4/33 (12 %) oproti 1/28 (4 %) v prvej štúdiu a 4/26 (15 %) oproti 1/36 (3 %) v druhej štúdiu, ktorý sa zdá byť zhodný so staršími vekovými kategóriami. Avšak vzhľadom na to, že štúdie nemali potenciál na stanovenie účinnosti ochrany v jednotlivých vekových kategóriách, formálna analýza podskupín sa nevykonala.

Sezónna profylaxia

Dve štúdie sezónnej profylaxie hodnotili Relenzu 10 mg oproti placebo inhalovanému jedenkrát denne počas 28 dní počas vypuknutia chrípky v komunite. V prvej štúdiu, ktorá zahŕňala nezaočkovaných, inak zdravých dospelých vo veku ≥ 18 rokov, sa výskyt symptomatickej chrípky znížil v rozsahu od 6,1 % (34 z 544) v skupine s placebom do 2,0 % (11 z 553) v skupine s Relenzou (67 % účinnosť ochrany; 95 % IS: 39 % až 83 %, $p < 0,001$). Druhá štúdia zahŕňala jedincov prebývajúcich v komunite vo veku ≥ 12 rokov vystavených vysokému riziku komplikácií chrípky, pričom 67 % účastníkov dostalo očkovaciu látku v sezóne štúdie. Vysoké riziko bolo definované ako jedinci vo veku ≥ 65 rokov a jedinci s chronickými poruchami pľúcneho a kardiovaskulárneho systému alebo s diabetes mellitus. V tejto štúdiu sa výskyt symptomatickej chrípky znížil v rozsahu od 1,4 % (23 z 1 685) v skupine s placebom do 0,2 % (4 z 1 678) v skupine s Relenzou (83 % účinnosť ochrany; 95 % IS: 56 % až 93 %, $p < 0,001$).

Kvôli obmedzeným a nepreukazným údajom nebola stanovená účinnosť Relenzy v prevencii chrípky v sanatóriách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Farmakokinetické štúdie u ľudí ukazujú, že celková perorálna biologická dostupnosť liečiva je nízka (priemer (min., max.) je 2 % (1 %, 5 %)). V podobných štúdiách so zanamivrom podávaným perorálnou inhaláciou bolo dokázané, že systémovo sa vstrebáva približne 17 % podanej dávky. Maximálne koncentrácie v sére sa dosahujú obvykle do 1 - 2 hodín po podaní. Nízke vstrebávanie vedie k nízkym systémovým koncentráciám, preto perorálna inhalácia nevedie k významnej systémovej expozícii zanamivru. Pri opakovanom perorálnom inhalačnom podávaní nedochádza k zmene kinetiky.

Distribúcia: Zanamivir sa neviaže na bielkoviny (< 10 %). Distribučný objem zanamivru u dospelých je približne 16 l a je približne rovnaký ako objem extracelulárnej tekutiny. Po perorálnej inhalácii sa prevažná časť zanamivru vo vysokých koncentráciách ukladá v dýchacích cestách a liečivo sa tak dostáva k miestu chrípkovej infekcie.

Biotransformácia: Dokázalo sa, že zanamivir sa vylučuje obličkami vo forme nezmeneného liečiva a nepodlieha metabolizmu.

Eliminácia: Polčas zanamivru v sére po perorálnej inhalácii sa pohybuje od 2,6 do 5,05 hodiny. Eliminuje sa výhradne obličkami glomerulárnou filtráciou. Celkový klírens odhadovaný z hodnoty klírensu v moči sa pohybuje od 2,5 do 10,9 l/hod. Vylučovanie obličkami je úplné do 24 hodín.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Inhalácia zanamivru má za následok vstrebávanie približne 17 % inhalovanej dávky. V skupine pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek zo štúdie jednorazovej i.v. dávky zanamivru boli od jedincov odobraté vzorky po 2 mg dávke alebo po dávke dvakrát až štyrikrát vyššej ako je očakávaná expozícia z inhalácie. Pri použití normálneho dávkovacieho režimu (10 mg dvakrát denne) je očakávaná expozícia v 5. deň 40-násobne nižšia ako expozícia, ktorá bola tolerovaná u zdravých jedincov po opakovanom i.v. podaní. Vzhľadom na dôležitosť lokálnych koncentrácií, nízku systémovú expozíciu a predošlú toleranciu oveľa vyšších expozícií sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Zanamivir sa nemetabolizuje, a preto úprava dávkovania nie je u pacientov s poruchou funkcie pečene potrebná.

Starší pacienti: Pri terapeutickej dennej dávke 20 mg je biologická dostupnosť nízka (17 %), a preto u pacientov nedochádza k významnej systémovej expozícii zanamivru. Akákoľvek zmena farmakokinetiky súvisiaca s vekom pravdepodobne nie je klinicky významná a neodporúča sa žiadna zmena dávkovania.

Pediatrickí pacienti: V otvorenej štúdiu jednorazovej dávky sa u 16 pediatrických jedincov, vo veku od 6 do 12 rokov, hodnotila farmakokinetika zanamivru vo forme suchého inhalačného prášku (10 mg) (inhalátor Diskhaler). Systémová expozícia bola podobná expozícii po inhalácii 10 mg prášku u dospelých, ale variabilita bola veľká vo všetkých vekových skupinách a výraznejšia u najmladších detí. Piatí pacienti boli vylúčení kvôli nedetegovateľným koncentráciám v sére vo všetkých časových bodoch alebo po 1,5 hodine po podaní dávky, čo svedčilo o nedostatočnom prísune liečiva.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách celkovej toxicity sa nedokázala žiadna významná toxicita zanamivru. Zanamivir nebol genotoxický a v dlhodobých štúdiách karcinogenity u potkanov a myši neboli zaznamenané žiadne klinicky významné nálezy.

U gravidných potkanov alebo králikov alebo u ich plodov sa po intravenóznom podávaní zanamiviru v dávkach až do 90 mg/kg/deň nepozorovali žiadne malformácie súvisiace s liečivom, toxické účinky na gravidné samice ani embryotoxicita. Po subkutánnom podávaní zanamiviru v ďalšej štúdií embryo-fetálneho vývinu u potkanov sa zistilo zvýšenie výskytu rôznych drobných zmien a odchýlok skeletu a vnútorných orgánov u potomkov vystavených najvyššej dávke 80 mg/kg trikrát denne (240 mg/kg/deň; celková denná dávka), pričom väčšina z nich sa vyskytovala v rozmedzí prirodzenej (referenčnej) incidencie stanovenej u skúmaného kmeňa laboratórnych zvierat. Podľa meraní AUC sa pri dávke 80 mg/kg (240 mg/kg/deň) dosahuje expozícia, ktorá je približne 1 000-násobne vyššia ako expozícia dosiahnutá u ľudí po klinickej inhalačnej dávke. V štúdií perinatálneho a postnatálneho vývinu vykonanej na potkanoch sa nezistilo klinicky významné narušenie vývinu potomkov.

Intravenózne dávky zanamiviru až do 90 mg/kg/deň nemali vplyv na fertilitu a reprodukčnú funkciu liečenej alebo následnej generácie samcov a samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy (ktorá obsahuje mliečnu bielkovinu).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

10 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Relenza inhalačný prášok je balený v okrúhlym disku (Rotadisk), ktorý je potiahnutý hliníkovou fóliou, so štyrmi pravidelne rozmiestnenými blistrami. Nádychom aktivovaný inhalátor vyrobený z umelej hmoty (Diskhaler) sa používa na aplikáciu dávok (dávku tvorí obsah 2 blistrov) z týchto diskov potiahnutých fóliou a je dodaný v balení.

Balenie obsahuje 1 alebo 5 diskov potiahnutých fóliou a Diskhaler.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Inhalátor (Diskhaler) je naplnený diskom obsahujúcim inhalačný prášok balený v jednotlivých blistroch. Pri použití inhalátora sa tieto blistre prepichnú a potom sa hlbokou inhaláciou prášok môže inhalovať cez náustok do dýchacích ciest. Podrobné pokyny na použitie sú priložené v balení.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0084/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marca 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júna 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024