

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Relenza 5 mg/dozi, prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka odmjerena doza praška inhalata (jedan mjehurić) sadrži 5 mg zanamivira, što odgovara isporučenoj dozi (preko nastavka za usta diskhalera) od 4,0 mg zanamivira.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (otprilike 20 mg, sadrži proteine mlijeka).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani.
Bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje influence

Relenza je indicirana u liječenju influence A i B u odraslih i djece (≥ 5 godina), koji imaju simptome tipične za influencu u vrijeme prisutnosti influence u zajednici.

Prevenција influence

Relenza je indicirana u profilaksi influence A i B u odraslih i djece (≥ 5 godina) nakon kontakta s klinički dijagnosticiranim slučajem oboljenja u kućanstvu (za djecu u dobi 5-11 godina vidjeti dio 5.1). U iznimnim okolnostima može se razmotriti primjena Relenze za sezonsku profilaksu influence A i B tijekom epidemije u zajednici (npr. u slučaju nepodudarnosti cirkulirajućih i cjepnih sojeva virusa ili u slučaju pandemije).

Relenza nije zamjena za cijepljenje protiv influence. Primjerenu primjenu Relenze u prevenciji influence treba odrediti u svakom pojedinačnom slučaju ovisno o okolnostima i populaciji koju treba zaštititi.

Prilikom primjene antivirusa za liječenje i prevenciju influence treba uzeti u obzir službene preporuke, epidemiološku varijabilnost te posljedice bolesti u različitim zemljopisnim područjima i različitim populacijama bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Inhalacijski lijekovi, npr. antiastmatici, moraju se primijeniti prije Relenze (vidjeti dio 4.4).

Liječenje influence

Liječenje treba započeti što je ranije moguće, unutar 48 sati od pojave simptoma u odraslih, a unutar 36 sati od pojave simptoma u djece.

Preporučena doza Relenze u liječenju influence u odraslih i djece starije od 5 godina su dvije inhalacije (2 x 5 mg) dva puta na dan tijekom pet dana, tako da ukupna dnevna doza lijeka iznosi 20 mg.

Prevenција influence

Profilaksa nakon kontakta

Preporučena doza Relenze u prevenciji influence nakon bliskog kontakta sa zaraženom osobom su dvije inhalacije (2 x 5 mg) jednom na dan tijekom 10 dana. Terapiju treba započeti što je ranije moguće, unutar 36 sati od kontakta sa zaraženom osobom.

Sezonska profilaksa

Preporučena doza Relenze u prevenciji influence tijekom epidemije u zajednici su dvije inhalacije (2 x 5 mg) jedanput na dan tijekom najviše 28 dana.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre:

Nije potrebna prilagodba doze lijeka (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici:

Nije potrebna prilagodba doze lijeka (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za primjenu inhalacijom kroz usta.

Relenza se primjenjuje u dišni sustav samo oralnom inhalacijom uz pomoć naprave za udisanje lijeka - diskhalera. Za svaku inhalaciju treba iskoristiti jedan blister.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindiciran u bolesnika s alergijom na proteine mlijeka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zbog ograničenog broja liječenih bolesnika s teškom astmom ili drugim kroničnim bolestima dišnog sustava, bolesnika s nestabilnim kroničnim bolestima te imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti dio 5.1), nije bilo moguće dokazati djelotvornost i sigurnost Relenze u tim skupinama. Zbog ograničenih podataka koji ne omogućavaju donošenje konačnih zaključaka nije utvrđena djelotvornost Relenze u prevenciji influence u domovima za starije osobe. Također nije utvrđena djelotvornost u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.1).

Postoje vrlo rijetka izvješća o bolesnicima koji su tijekom liječenja Relenzom doživjeli bronhospazam i/ili pogoršanje funkcije dišnog sustava, koje može biti akutno i/ili ozbiljno. Neki od tih bolesnika nisu imali bolesti dišnog sustava u anamnezi. Bolesnik koji iskusi takve reakcije treba prestati uzimati Relenzu i odmah zatražiti savjet liječnika.

Zbog ograničenog iskustva, u bolesnika s teškom astmom treba pažljivo razmotriti odnos rizika i očekivane koristi liječenja i Relenzu ne treba primijeniti ako ne postoji mogućnost pažljivog medicinskog praćenja i nije dostupna odgovarajuća klinička oprema u slučaju bronhokonstrikcije. U bolesnika s perzistentnom astmom ili teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću treba optimalno prilagoditi liječenje podležeće bolesti tijekom liječenja Relenzom.

Ako se zanamivir ocijeni prikladnim za liječenje bolesnika s astmom ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću, bolesnike treba obavijestiti o mogućem riziku od nastupa bronhospazma tijekom

liječenja Relenzom te da moraju uvijek uz sebe imati dostupan brzodjelujući bronhodilatator. Bolesnike na terapiji održavanja inhalacijskim bronhodilatatorima treba uputiti da te lijekove uzmu prije Relenze (vidjeti dio 4.2).

Prašak inhalata zanamivira ne smije se koristiti za pripremu improvizirane otopine za primjenu nebulizacijom ili mehaničkom ventilacijom. Postoje izvješća u hospitaliziranih bolesnika s influencom koji su dobili otopinu pripremljenu od praška inhalata zanamivira primijenjenog nebulizacijom ili mehaničkom ventilacijom, uključujući i smrtne ishode. Izvješteno je da je laktoza u sastavu lijeka onemogućavala ispravnu funkciju opreme. Prašak inhalata zanamivira smije se primijeniti isključivo pomoću priloženog uređaja (vidjeti dio 4.2).

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, manjkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Relenza nije zamjena za cijepljenje protiv influence i uporaba Relenze ne smije utjecati na procjenu koje se osobe trebaju cijepiti protiv influence. Zaštita od influence traje samo dok se Relenza uzima. Relenzu za liječenje i prevenciju influence treba koristiti samo onda kad pouzdani epidemiološki podaci ukazuju na prisustvo influence u zajednici.

Relenza djeluje samo protiv bolesti izazvanih virusima influence. Nema dokaza o djelotvornosti Relenze u bilo kojoj bolesti izazvanoj drugim uzročnicima.

Tijekom primjene Relenze u bolesnika s influencom, a naročito u djece i adolescenata, zabilježeni su neuropsihijatrijski događaji (poremećaji). Stoga, bolesnike treba pomno pratiti radi uočavanja promjena u ponašanju i za svakog pojedinačno treba procijeniti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na zanamivir

Zanamivir se izlučuje bubrežnom filtracijom. Klinički značajne interakcije s drugim lijekovima nisu vjerojatne.

Potencijal zanamivira da utječe na druge lijekove

Zanamivir ne inhibira citokrom P450 (CYP) enzime (CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4). Također, zanamivir ne utječe na renalne transportere OAT1, 2, 3 i 4, OCT1 i 2, OCT2-A, OCT3 i uratni transporter hURAT1.

Uzimanje zanamivira u trajanju od 28 dana nije oslabilo odgovor imunološkog sustava na cijepljenje protiv gripe.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sistemska izloženost zanamiviru niska je nakon primjene inhalacijom, međutim, nema podataka o transplacentarnom prijenosu u ljudi. Podaci o uporabi zanamivira u trudnoći su ograničeni (temeljeni na manje od 300 završenih trudnoća). Studije na životinjama nisu pokazale direktne ni indirektno štetne utjecaje na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Upotrebu Relenze treba izbjegavati u trudnoći radi predostrožnosti, osim ako je kliničko stanje majke takvo da se smatra da moguća korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus.

Dojenje

Sistemska izloženost zanamiviru niska je nakon primjene inhalacijom, međutim, nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko u ljudi. Rizik za dojeno dijete ne može se isključiti. Odluka o prekidu

dojenja ili prekidu terapije Relenzom treba se donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi terapije za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na klinički značajan učinak zanamivira na plodnost muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zanamivir ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Postoje rijetka izvješća o bolesnicima s bolestima dišnog sustava u povijesti bolesti (astma, KOPB) te vrlo rijetka izvješća o bolesnicima koji nisu ranije bolovali od neke bolesti dišnog sustava, a u kojih je nastupio akutni bronhospazam i/ili ozbiljno pogoršanje funkcije dišnog sustava nakon primjene Relenze (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave koje su ocijenjene barem moguće povezanima s liječenjem navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti pojavljivanja, definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u opadajućem redoslijedu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava | Nuspojave | | |
|---|-----------|--|--|
| | često | manje često | rijetko |
| Poremećaji imunološkog sustava | | alergijske reakcije, uključujući edem orofarinksa | anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije, edem lica |
| Poremećaji živčanog sustava | | reakcije nalik vazovagalnima prijavljene su u bolesnika sa simptomima influence, kao što su vrućica i dehidracija u kratkom vremenu od inhalacije zanamivira | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | bronhospazam, dispneja, stiskanje ili konstrikcija grla | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | osip | urtikarija | teške kožne reakcije kao što su multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza |

Psihijatrijski i poremećaji živčanog sustava

Konvulzije i psihijatrijski poremećaji poput poremećaja stanja svijesti, abnormalnog ponašanja, halucinacija i delirija, zabilježeni su u bolesnika s influencom liječenih Relenzom. Navedeni simptomi su uglavnom zabilježeni u djece i adolescenata. Konvulzije i psihijatrijski simptomi su također zabilježeni i u bolesnika s influencom koji nisu uzimali Relenzu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljeni su izvještaji o predoziranju s inhalatom zanamivira. Prijavljeni klinički znakovi i simptomi su bili slični onima zamijećenim prilikom primjene inhalata zanamivira u terapijskim dozama i/ili osnovnoj bolesti.

Zbrinjavanje predoziranja

Obzirom da zanamivir ima malu molekularnu težinu, da se slabo veže na proteine i ima mali volumen distribucije, očekuje se da se može odstraniti hemodijalizom. Dodatno liječenje treba biti prema kliničkoj indikaciji ili prema preporuci nacionalnog Centra za kontrolu trovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija, inhibitori neuraminidaze
ATK oznaka: J05AH01

Mehanizam djelovanja

Zanamivir je selektivni inhibitor neuraminidaze, enzima koji se nalazi na površini virusa influenza. Inhibicija neuraminidaze postignuta je *in vitro* pri vrlo niskim koncentracijama zanamivira (50% inhibicije pri 0,64 nM - 7,9 nM protiv sojeva A i B). Virusna neuraminidaza pomaže oslobađanju novostvorenih virusnih čestica iz inficiranih stanica i može olakšati prolaz virusa kroz sluznicu do površine epitelnih stanica te tako omogućiti infekciju drugih stanica virusom. Inhibicija ovog enzima je *in vivo* i *in vitro* pokazala aktivnost usmjerenu protiv replikacije virusa influenza A i B te djeluje na sve poznate podtipove neuraminidaze influenza A virusa.

Zanamivir djeluje izvan stanice. Reducira propagaciju i influenza A i B virusa inhibicijom oslobađanja infektivnih viriona iz epitelnih stanica dišnog sustava. Replikacija virusa ograničena je na površinski epitel dišnog sustava. Djelotvornost lokalne primjene zanamivira na mjesto replikacije virusa potvrđena je u kliničkim ispitivanjima.

Rezistencija

Rijetko dolazi do selekcije rezistencije tijekom liječenja zanamivirom. Smanjena osjetljivost na zanamivir povezana je s mutacijama koje rezultiraju promjenama aminokiselina u virusnim neuraminidazama, hemaglutininima ili oboje. Supstitucije neuraminidaza odgovorne za smanjenu osjetljivost na zanamivir pojavile su se tijekom liječenja zanamivirom u humanih virusa i virusa sa zoonotskim potencijalom: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Supstitucija neuraminidaze Q136K (A/H1N1 i A/H3N2) pridonosi izrazitoj rezistenciji na zanamivir, no do njene selekcije dolazi tijekom prilagodbe staničnim kulturama, a ne tijekom terapije.

Klinički učinak smanjene osjetljivosti na ove viruse nije poznat, a čini se da učinak specifičnih supstitucija na osjetljivost virusa na zanamivir ovisi o soju.

Ukrižena rezistencija

Zabilježena je ukrižena rezistencija između zanamivira i oseltamivira ili peramivira u ispitivanjima inhibicije neuraminidaze. Supstitucije aminokiselina neuraminidaze nastaju prilikom liječenja oseltamivirom ili peramivirom rezultiraju smanjenom osjetljivošću na zanamivir. Klinički utjecaj supstitucija povezanih sa smanjenom osjetljivošću na zanamivir i druge inhibitore neuraminidaze je varijabilan i vjerojatno ovisan o soju.

Supstitucija H275Y najčešća je supstitucija neuraminidaze odgovorna za rezistenciju, a povezuje se sa smanjenom osjetljivošću na peramivir i oseltamivir. Ta supstitucija ne utječe na zanamivir stoga virusi s H275Y supstitucijom zadržavaju svoju osjetljivost na zanamivir.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje influence

Relenza ublažava simptome influence i skraćuje medijan njihovog trajanja za 1,5 dan (raspon od 1,0 do 2,5 dana) u odraslih, kako je prikazano u tablici niže. Medijan vremena do ublažavanja simptoma influence u starijih osoba (≥ 65 godina) i u djece u dobi od 5 do 6 godina nije bio značajno smanjen. Djelotvornost Relenze dokazana je u inače zdravih odraslih osoba ako se liječenje započne unutar 48 sati od nastupa simptoma, te u inače zdrave djece ako se liječenje započne unutar 36 sati od nastupa simptoma. Nije dokumentirana korist liječenja u afebrilnih bolesnika ($< 37,8^{\circ}\text{C}$).

1. Provedeno je šest ključnih randomiziranih, placebom kontroliranih multicentričnih ispitivanja faze III, s paralelnim skupinama (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 i NAI30009) u kojima je zanamivir primijenjen za liječenje influence A i B dobivene prirodnim putem zaraze. U ispitivanje NAI30008 uključeni su samo bolesnici s astmom (n=399), KOPB-om (n=87), ili astmom i KOPB-om (n=32), u ispitivanje NAI30012 uključeni su samo stariji bolesnici (≥ 65 godina; n=358), a u ispitivanje NAI30009 samo pedijatrijski bolesnici (5-12 godina; n=471). Populacija s namjerom liječenja (engl. *Intent to Treat*) za tih šest ispitivanja obuhvaćala je 2942 bolesnika, od kojih je 1490 dobivalo 10 mg zanamivira dva puta na dan oralnom inhalacijom. Primarni ishod bio je identičan u svih 6 ispitivanja faze III, tj. vrijeme do ublažavanja klinički značajnih znakova i simptoma influence. Za svih 6 ispitivanja faze III ublažavanje je definirano kao odsutnost vrućice, tj. tjelesna temperatura $< 37,8^{\circ}\text{C}$ te kao odgovor: "nema" (ili "isto kao normalno/nema" u ispitivanju NAI30012) za groznicu, odnosno "nema" (ili "isto kao normalno/nema" u ispitivanju NAI30012) ili "blagi" za glavobolju, mialgiju, kašalj i grlobolju tijekom 24 sata.

*Usporedba medijana vremena (u danima) do ublažavanja simptoma influence:
Populacija pozitivna na influencu*

| Ispitivanje | Placebo | Zanamivir 10 mg dva puta na dan oralnom inhalacijom | Razlika u danima | (95%-tni interval pouzdanosti) p-vrijednost |
|-----------------|--------------|--|---------------------|--|
| 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 |

| | | | | |
|---|--------------|---------------|------|-------------------------|
| Kombinirana analiza za NAIB3001, NAIA3002 i NAIB3002 | n=558 6,5 | n=609 5,0 | 1,5 | (1,0; 2,0) <0,001 |
| Astma/KOPB ispitivanje | | | | |
| NAI30008 | n=153 7,0 | n=160 5,5 | 1,5 | (0,5; 3,25) 0,009 |
| Ispitivanje na starijim bolesnicima | | | | |
| NAI30012 | n=114 7,5 | n=120 7,25 | 0,25 | (-2,0 do 3,25) 0,609 |
| Pedijatrijsko ispitivanje | | | | |
| NAI30009 | n=182 5,0 | n=164 4,0 | 1,0 | (0,5; 2,0) <0,001 |

U populaciji s namjerom liječenja razlika u vremenu do ublažavanja simptoma iznosila je 1,0 dan (95%-tni CI: 0,5 do 1,5) u kombiniranoj analizi za NAIB3001, NAIA3002 i NAIB3002; 1,0 dan (95%-tni CI: 0 do 2) u ispitivanju NAI30008; 1,0 dan (95%-tni CI: -1,0 do 3,0) u ispitivanju NAI30012 i 0,5 dana (95%-tni CI: 0 do 1,5) u ispitivanju NAI30009. Podaci za visoko rizičnu djecu su ograničeni.

U kombiniranoj analizi bolesnika s influencom B (n=163), uključujući njih 79 liječenih zanamivrom, zabilježeno je poboljšanje pri liječenju od 2 dana (95%-tni CI: 0,50 do 3,50).

U skupnoj analizi tri ispitivanja faze III na pretežno zdravim odraslim osobama s pozitivnim dokazom influence, incidencija komplikacija bila je 152/558 (27%) u bolesnika na placebo i 119/609 (20%) u onih koji su primali zanamivir (relativni rizik zanamivira u odnosu na placebo 0,73; 95%-tni CI 0,59 do 0,90; p=0,004). U ispitivanju NAI30008, u koje su uključivani bolesnici s astmom i KOPB-om, incidencija komplikacija bila je 56/153 (37%) u bolesnika pozitivnih na influencu koji su primali placebo, a 52/160 (33%) u bolesnika pozitivnih na influencu koji su primali zanamivir (relativni rizik zanamivira u odnosu na placebo 0,89; 95%-tni CI: 0,65 do 1,21; p=0,520). U ispitivanju NAI30012, u koje su uključivani stariji bolesnici, incidencija komplikacija bila je 46/114 (40%) u bolesnika pozitivnih na influencu koji su primali placebo, a 39/120 (33%) u bolesnika pozitivnih na influencu koji su primali zanamivir (relativni rizik zanamivira u odnosu na placebo 0,80; 95%-tni CI: 0,57 do 1,13; p=0,256). U ispitivanju NAI30009 na pedijatrijskoj populaciji, incidencija komplikacija iznosila je 41/182 (23%) u bolesnika pozitivnih na influencu koji su primali placebo, a 26/164 (16%) u bolesnika pozitivnih na influencu koji su primali zanamivir (relativni rizik zanamivira u odnosu na placebo 0,70; 95%-tni interval pouzdanosti: 0,45 do 1,10; p=0,151).

U placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s pretežito blagom do umjerenom astmom i/ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću nije bilo klinički značajne razlike između zanamivira i placeba u forsiranom ekspiracijskom volumenu u prvoj sekundi (FEV₁) ili brzinom vršnog ekspiratornog protoka zraka (PEF) mjerena tijekom i nakon završetka liječenja.

Prevenција influence

Djelotvornost Relenze u prevenciji influence dobivene prirodnim putem zaraze dokazana je u dva ispitivanja profilaktičke uporabe nakon kontakta sa zaraženom osobom u kućanstvu i u dva ispitivanja sezonske profilakse tijekom epidemije influence u zajednici. Primarni ishod djelotvornosti u tim ispitivanjima bila je incidencija simptomatske laboratorijski potvrđene influence, definirane prisustvom dva ili više od sljedećih simptoma: temperatura 37,8°C mjerena oralno ili groznica, kašalj, glavobolja, grlobolja i mialgija; te laboratorijska potvrda influence kulturom, PCR metodom ili

serokonverzijom (definiranom kao četverostruki porast titra protutijela u rekonvalescenciji u odnosu na početne vrijednosti).

Profilaksa nakon kontakta

Dva ispitivanja procjenjivala su profilaktičku uporabu u kućnih kontakata zaražene osobe. Unutar 1,5 dana od nastupa simptoma kod zaražene osobe svaki član kućanstva (uključujući sve članove obitelji u dobi od 5 godina i starije) randomiziran je da oralnom inhalacijom jednom na dan tijekom 10 dana prima ili Relenzu u dozi od 10 mg ili placebo. Samo u prvom ispitivanju je i izvorni zaraženi bolesnik randomiziran u iste skupine (Relenza ili placebo) kao i ostali ukućani. U tom je ispitivanju omjer kućanstava s barem jednim novim slučajem simptomatske influence bio smanjen s 19% (32 od 168 kućanstava) u skupini koja je primala placebo na 4% (7 od 169 kućanstava) u skupini koja je primala Relenzu (zaštitna djelotvornost 79%; 95%-tni CI: 57% do 89%; $p < 0,001$). U drugom ispitivanju izvorni bolesnici nisu liječeni, a incidencija simptomatske influence bila je smanjena s 19% (46 od 242 kućanstava) u skupini koja je primala placebo na 4% (10 od 245 kućanstava) u skupini koja je primala Relenzu (zaštitna djelotvornost 81%; 95%-tni interval pouzdanosti: 64% do 90%; $p < 0,001$). Rezultati su bili slični u podskupinama s influencom A ili B. U tim ispitivanjima, u koja je uključeno ukupno 2128 kontakata, bilo je 553 djece u dobi od 5 do 11 godina, od kojih je 123 imalo 5-6 godina. Incidencija simptomatske laboratorijski potvrđene influence u dobnoj skupini 5-6 godina (placebo naspram zanamivir) bila je 4/33 (12%) u odnosu na 1/28 (4%) u prvom ispitivanju te 4/26 (15%) u odnosu na 1/36 (3%) u drugom ispitivanju, što je u skladu s rezultatima u starijim dobnim skupinama. Međutim, budući da ispitivanja nisu imala snagu da ustanove zaštitnu djelotvornost u pojedinim dobnim skupinama, nije provedena formalna analiza podskupina.

Sezonska profilaksa

Dva ispitivanja sezonske profilakse procjenjivale su Relenzu u dozi od 10 mg u usporedbi s placebom, oboje primijenjeno oralnom inhalacijom jednom na dan tijekom 28 dana u vrijeme epidemije u zajednici. U prvom ispitivanju, u koje su uključene necijepljene, inače zdrave odrasle osobe u dobi ≥ 18 godina, incidencija simptomatske influence smanjena je sa 6,1% (34 od 554) u skupini koja je primala placebo na 2% (11 od 553) u skupini koja je primala Relenzu (zaštitna djelotvornost 67%; 95%-tni CI: 39% do 83%; $p < 0,001$). Drugo ispitivanje uključivalo je članove zajednice u dobi ≥ 12 godina s visokim rizikom komplikacija od influence, a 67% sudionika bilo je cijepljeno u sezoni provođenja ispitivanja. Visoki rizik obuhvaćao je: starosnu dob ≥ 65 godina, kronične poremećaje dišnog ili kardiovaskularnog sustava ili dijabetes. U ovom ispitivanju incidencija simptomatske influence smanjena je s 1,4% (23 od 1685) u skupini koja je primala placebo na 0,2% (4 od 1685) u skupini koja je primala Relenzu (zaštitna djelotvornost 83%; 95%-tni CI: 56% do 93%; $p < 0,001$). Zbog ograničenih podataka koji ne omogućavaju donošenje konačnih zaključaka nije ustanovljena djelotvornost Relenze u prevenciji influence u domovima za starije osobe.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetička ispitivanja u ljudi su pokazala da je apsolutna oralna bioraspoloživost lijeka niska (srednja vrijednost 2%, a min. i maks. 1% odnosno 5%). Slična ispitivanja oralno inhaliranog zanamivira pokazuju da se otprilike 4-17% doze sistemski apsorbira, a vršna koncentracija u serumu obično se postiže unutar 1-2 sata. Slaba apsorpcija lijeka rezultira niskom sistemskom koncentracijom i stoga sistemski izloženost zanamiviru nakon oralne inhalacije lijeka nije značajna. Nema dokaza o promjenama kinetike lijeka nakon ponovljenog doziranja oralnom inhalacijom.

Distribucija

Zanamivir se uglavnom ne veže na proteine plazme ($< 10\%$). Volumen distribucije u odraslih iznosi oko 16 l, što je otprilike volumen izvanstanične tekućine u tijelu. Nakon oralne inhalacije, zanamivir se pohranjuje u visokim koncentracijama po cijelom dišnom sustavu, donoseći na taj način lijek na samo mjesto infekcije influencom.

Biotransformacija

Zanamivir se izlučuje bubrezima u nepromijenjenom obliku, te se ne metabolizira.

Eliminacija

Poluvrijeme zanamivira u serumu nakon oralne inhalacije varira između 2,6 i 5,05 sati. Zanamivir se potpuno izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Ukupni klirens varira između 2,5 i 10,9 l/h i približno je jednak bubrežnom klirensu. Lijek se u potpunosti eliminira putem bubrega unutar 24 sata.

Bolesnici sa oštećenjem bubrega

Nakon inhalacije zanamivira apsorbira se oko 4-17% inhalirane doze. Iz skupine bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji su sudjelovali u ispitivanju pojedinačne intravenske doze zanamivira, odabrani su bolesnici nakon doze od 2 mg, što je 2-4 puta veća očekivana izloženost nego nakon inhalacije. Uz normalni režim doziranja (10 mg dva puta na dan) predviđena izloženost u 5. danu je 40 puta niža od one koju su podnosili zdravi ispitanici nakon ponovljene intravenske primjene. Uzimajući u obzir važnost lokalnih koncentracija, malu sistemsku izloženost i prethodno podnošenje mnogo veće izloženosti, ne preporučuje se prilagodba doziranja.

Bolesnici sa oštećenjem jetre

Budući da se zanamivir ne metabolizira u organizmu, nije potrebno prilagođavati dozu bolesnicima sa oštećenjem jetre.

Stariji bolesnici

Pri terapijskoj dnevnoj dozi od 20 mg, bioraspoloživost je niska (4-17%). Sukladno tome sistemsku izloženost bolesnika zanamiviru nije značajna. Nije vjerojatno da bi bilo kakva promjena farmakokinetike uzrokovana starenjem, imala kliničke posljedice. Stoga ne treba posebno prilagođivati dozu lijeka.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika zanamivira procijenjena je u otvorenom ispitivanju pojedinačne doze u kojem je bilo uključeno 16 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do 12 godina. Primijenjen je lijek u obliku praška za inhaliranje (10 mg) putem diskhalera. Sistemsku izloženost bila je slična onoj koja se postiže u odraslih nakon primjene iste doze praška za inhaliranje, ali je varijabilnost bila velika u svim dobnim skupinama, a izraženija u najmlađe djece. Pet bolesnika isključeno je jer se nisu mogle odrediti koncentracije u serumu niti u jednom mjeranju ili 1,5 sati nakon doziranja, što ukazuje na neadekvatni unos lijeka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima opće toksičnosti na životinjama nisu uočena klinički značajna toksična djelovanja zanamivira. Primjena zanamivira nije imala genotoksično djelovanje i nije uočeno klinički značajno djelovanje u dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti na štakorima i miševima.

Nakon intravenske primjene zanamivira u skotnih štakorica ili zečica, u dozi do 90/mg/kg/dan, nisu primijećene lijekom uzrokovane malformacije njihovih fetusa, maternalna toksičnost ili embriotoksičnost. Nakon supkutane primjene zanamivira u dodatnom ispitivanju embriofetalnog razvoja štakora, zabilježen je porast incidencije različitih manjih promjena skeleta i visceralnih organa u potomaka izloženih najvišoj dozi od 80 mg/kg, tri puta na dan (240 mg/kg/dan; ukupna dnevna doza). Većina navedenih promjena je ostala unutar stopa normalne pojavnosti u ispitivane vrste. Na temelju mjerenja AUC, doza od 80 mg/kg (240 mg/kg/dan) je proizvela izloženost približno 1000 puta veću od izloženosti ljudi nakon primjene kliničke doze inhalacijskog lijeka. U ispitivanju peri- i postnatalnog razvoja štakora, nisu zabilježena klinički značajna oštećenja razvoja potomstva.

Doze zanamivira do 90 mg/kg/dan primijenjene intravenski nisu imale učinka na plodnost i reproduktivnu sposobnost liječenih mužjaka i ženki štakora kao ni sljedećih generacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat (sadrži mliječne proteine).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

7 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Okrugle pločice od aluminijske folije (rotadisk) sa 4 pravilno raspoređena mjehurića. Za primjenu lijeka koristi se plastični inhalator (diskhaler) koji je priložen u pakiranju. Kutija s 5 rotadiskova i diskhalerom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U inhalator (diskhaler) se stavljaju rotadiskovi, koji sadržavaju prašak inhalata pakiran u pojedinačne mjehuriće. Primjenom diskhalera mjehurići se probuše, a prašak se dubokim udahom inhalira kroz usta sve do dišnih putova. Detaljne upute za primjenu priložene su u pakiranju. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-442926310

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.10.2001.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.08.2021.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.