

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Relenza 5 mg /dawkę, proszek do inhalacji, podzielony.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Zanamivir 5 mg /dawkę inhalacyjną.

(Zanamivir)

Substancje pomocnicze: Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Preparat Relenza wskazany jest w leczeniu grypy typu A i typu B u dorosłych i dzieci od 5 roku życia, którzy wykazują objawy typowe dla grypy w okresie występowania wirusa grypy w danym środowisku.

Profilaktyka grypy

Relenza wskazana jest jako profilaktyka grypy typu A i typu B u dorosłych i dzieci od 5 roku życia, którzy narażeni są na jej rozwinięcie w wyniku kontaktu z chorymi, u których potwierdzono klinicznie obecność jednego z typów grypy (patrz punkt 5.1 dotyczący dzieci w wieku 5-11 lat). W wyjątkowych okolicznościach Relenza może być rozważana jako profilaktyka sezonowa grypy typu A i typu B podczas istnienia epidemii grypy (np. przypadku braku zgodności między szczepami krążącymi, a zawartymi w szczepionce oraz w sytuacji pandemii).

Relenza nie zastępuje szczepień przeciwko grypie.

Właściwe użycie preparatu Relenza w zapobieganiu grypie powinno być określone indywidualnie dla danego przypadku w zależności od okoliczności i populacji wymagającej ochrony.

Stosowanie leków przeciwwirusowych w leczeniu i zapobieganiu grypie powinno uwzględniać lokalne rekomendacje, czynnik epidemiologiczny i nasilenie choroby w poszczególnych rejonach geograficznych i populacjach pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leki stosowane wziewnie, np. leki stosowane w astmie należy podawać przed zastosowaniem preparatu Relenza (patrz punkt 4.4).

Leczenie grypy

Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to możliwe, nie później jednak niż w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów u osób dorosłych oraz w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów u dzieci

Preparat Relenza podawany jest do układu oddechowego tylko drogą inhalacji doustnej, używając dołączonego aparatu do inhalacji Diskhaler. Jedna dawka proszku do inhalacji powinna być zużyta do jednej inhalacji.

Zalecana dawka preparatu Relenza w leczeniu grypy u dorosłych i dzieci od 5. roku życia wynosi dwie inhalacje (2 x 5 mg) dwa razy na dobę przez 5 dni, co daje łączną inhalowaną dawkę 20 mg.

Profilaktyka grypy

Profilaktyka po narażeniu na kontakt z wirusem

Zalecana dawka leku Relenza w zapobieganiu grypie w następstwie bliskiego kontaktu z zakażoną osobą wynosi dwie inhalacje (2 x 5 mg) jeden raz na dobę przez 10 dni. Terapia powinna być rozpoczęta tak szybko jak to możliwe, nie później niż 36 godzin po kontakcie z osobą zakażoną.

Profilaktyka sezonowa

Zalecana dawka leku Relenza w zapobieganiu grypie w czasie epidemii w danym środowisku wynosi 2 inhalacje (2 x 5 mg) jeden raz na dobę przez okres do 28 dni.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby - nie ma konieczności zmiany dawkowania preparatu (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku - nie ma konieczności zmiany dawkowania preparatu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek preparatu substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Z powodu ograniczonej liczby pacjentów z ciężką astmą lub innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego, pacjentów z niestabilnymi chorobami przewlekłymi lub pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego (patrz punkt 5.1) leczonych preparatem Relenza, nie jest możliwe wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa w tych grupach.

Z powodu ograniczonych i nierozstrzygających danych nie wykazano skuteczności preparatu Relenza w zapobieganiu grypie w domach opieki.

Skuteczność zanamiwiru w leczeniu pacjentów od 65 roku życia nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Bardzo rzadko donoszono, że u pacjentów leczonych zanamiwirem z powodu grypy wystąpił skurcz oskrzeli i/lub obniżenie parametrów czynnościowych układu oddechowego, które mogą być ostre lub ciężkie. Niektórzy z tych pacjentów nie mieli w wywiadzie chorób układu oddechowego. Tacy pacjenci powinni odstawić zanamiwir i poddać się natychmiast badaniu lekarskiemu.

Z powodu ograniczonego doświadczenia, pacjenci z ciężką astmą wymagają dokładnego rozważenia ryzyka w stosunku do oczekiwanych korzyści, a preparat Relenza nie powinien być stosowany, jeśli nie jest dostępne właściwe zabezpieczenie medyczne w przypadku skurczu oskrzeli. U pacjentów z długotrwałą astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) należy optymalizować leczenie choroby podstawowej w trakcie stosowania preparatu Relenza.

Jeżeli preparat Relenza zostanie uznany za odpowiedni do stosowania u pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, pacjent powinien być poinformowany o potencjalnym ryzyku wystąpienia skurczu oskrzeli i powinien mieć przy sobie szybko działający środek rozszerzający oskrzela. Pacjentów przyjmujących stale wziewne leki rozszerzające oskrzela należy poinformować, że powinni stosować te leki przed użyciem preparatu Relenza (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Preparat Relenza nie zastępuje szczepienia przeciwko grypie i zastosowanie go nie może wpływać na decyzję o corocznym szczepieniu przeciwko grypie. Ochrona przed wirusami grypy trwa tak długo, jak długo podajemy preparat Relenza. Relenza powinna być stosowana w leczeniu i profilaktyce grypy tylko wtedy, gdy posiadamy wiarygodne dane o występowaniu epidemii grypy.

Preparat Relenza jest skuteczny jedynie w przypadkach chorób wywołanych przez wirus grypy. Nie ma żadnych dowodów na to, że Relenza jest skuteczna w przypadku chorób wywołanych przez inne czynniki niż wirus grypy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji

Zanamiwir nie wiąże się z białkami oraz nie ulega metabolizmowi w wątrobie, ani modyfikacji. Klinicznie istotne interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne. Zanamiwir podawany przez 28 dni nie upośledzał odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę przeciwko grypie.

4.6 Ciąża lub laktacja

Stosowanie w czasie ciąży

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Relenza w czasie ciąży nie zostało ustalone.

U szczurów i u królików udowodniono, że zanamiwir przechodzi przez łożysko. Wysokie dawki zanamiwiru nie były związane z powstawaniem zniekształceń u królików i szczurów; stwierdzano powstawanie tylko małych zmian. Potencjalne ryzyko tych zmian dla ludzi nie jest znane. Preparat Relenza nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, chyba że w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Stosowanie w czasie laktacji

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

Donoszono o rzadkich przypadkach wystąpienia ostrego skurczu oskrzeli i/lub poważnego upośledzenia funkcji oddechowych po użyciu preparatu Relenza - u pacjentów u których wcześniej występowały choroby układu oddechowego (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc) oraz bardzo rzadkich u pacjentów, u których nie występowały wcześniej choroby układu oddechowego (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z terapią zostały przedstawione poniżej z podziałem na układy narządowe oraz bezwzględną częstość występowania. Częstość określono jako: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: wysypka, pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Przypadkowe przedawkowanie zanamiwiru jest mało prawdopodobne ze względu na postać leku, drogę podania i jego małą biodostępność (2-3%).

Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu zanamiwiru drogą inhalacji doustnej (przy użyciu nebulizatora) w dawkach do 64 mg/dobę - 3 krotna maksymalna dawka dobową. Ponadto ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podawaniu dożylnym przez pięć dni dawki do 1200 mg na dobę nie powodowała działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe. Inhibitory neuraminidazy.

Kod ATC: J 05 AH 01.

Zanamiwir jest selektywnym inhibitorem neuraminidazy - powierzchniowego enzymu wirusa grypy. Hamowanie neuraminidazy *in vitro* występuje przy bardzo małym stężeniu zanamiwiru (50% zahamowanie typ A i typu B wirusa grypy występuje przy stężeniu 0,64 nM – 7,9 nM). Wirusowa neuraminidaza ułatwia uwalnianie nowopowstałych cząstek wirusa z zakażonych komórek oraz przejście wirusa przez warstwę śluzu do komórek nabłonkowych pozwalając w ten sposób na rozszerzanie się infekcji na pozostałe komórki. Stwierdzone zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* hamujące działanie na obydwa typy wirusa grypy: A i B obejmowało wszystkie podtypy neuraminidazy wirusa grypy typu A.

Zanamiwir działa zewnątrzkomórkowo. Ogranicza rozszerzanie się infekcji wirusowej grypy typu A i typu B poprzez hamowanie uwalniania zakaźnych cząstek wirusa z komórek

nabłonkowych układu oddechowego. Replikacja wirusa grypy odbywa się w komórkach nabłonkowych układu oddechowego. Skuteczność miejscowego zastosowania zanamiwiru została potwierdzona w badaniach klinicznych.

Dotychczas w próbkach, pobranych w badaniach klinicznych przed i po leczeniu zanamiwirem nie wykryto powstawania mutantów wirusowych o zmniejszonej wrażliwości na zanamiwir.

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

DOŚWIADCZENIA KLINICZNE

Leczenie grypy

Preparat Relenza zastosowany w leczeniu grypy zmniejsza u dorosłych nasilenie i czas trwania objawów średnio o 1,5 dnia (zakres od 0,25 - 2,5 dni) co przedstawiono w tabeli poniżej. Mediana czasu ustępowania objawów grypy u pacjentów w wieku powyżej 65 lat oraz u dzieci w wieku 5 - 6 lat nie były znacząco zmniejszone w stosunku do pozostałych pacjentów. Skuteczność preparatu Relenza wykazano u pacjentów bez współistniejących schorzeń, u dorosłych, gdy leczenie rozpoczynano w ciągu 48 godz. od wystąpienia pierwszych objawów grypy a u dzieci w ciągu 36 godzin od wystąpienia pierwszych objawów. Nie wykazano korzyści z leczenia u pacjentów z bezgorączkowym przebiegiem choroby (< 37,8°C).

Przeprowadzono sześć kluczowych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań III fazy z grupą kontrolną placebo w grupach równoległych (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 i NAI30009) dotyczących stosowania zanamiwiru w leczeniu pacjentów przypadkowo zarażonych wirusem grypy typu A i typu B. Badanie NAI30008 obejmowało tylko pacjentów z astmą (n=399), POChP (n=87) lub astmą i POChP (n=32), Badanie NAI30012 obejmowało tylko pacjentów starszych ($\geq$ 5 rok życia) (n=358), a do badania NAI30009 (n=471) rekrutowano tylko pacjentów pediatrycznych od 5 do 12 roku życia.

Populacja wszystkich pacjentów włączonych do badań z zamiarem leczenia [Intent To Treat (ITT)] wynosiła 2942 pacjentów, z których 1490 otrzymywało 10 mg zanamiwiru dwa razy na dobę w inhalacji doustnej. Główny punkt końcowy wszystkich sześciu badań był taki sam, to jest czas złagodzenia klinicznie istotnych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Dla wszystkich sześciu badań złagodzenie zostało w tych badaniach zdefiniowane jako brak gorączki (temperatura < 37,8°C), ocena uczucia gorączki jako 'brak' ('tak samo jak normalnie / brak' w badaniu NAI30012) oraz odnotowanie bólu głowy, bólu mięśni, kaszlu i bólu gardła jako 'brak' ('tak samo jak normalnie / brak' w badaniu NAI30012), lub 'łagodny' i utrzymywanie się tego stanu przez 24 godziny.

**Porównanie średniego czasu (dni) do wystąpienia złagodzenia objawów grypy:
populacja zakażona wirusem grypy**

<i>Badanie</i>	<i>Placebo</i>	<i>Zanamiwir w inhalacji 10 mg dwa razy na dobę</i>	<i>Różnica (dni)</i>	<i>(95% CI) p - wielkość</i>
NAIB3001	N=160 6,0	N=161 4,5	1,5	(0,5; 2,5) 0,004
NAIA3002	N=257 6,0	N=312 5,0	1,0	(0,0; 1,5) 0,078
NAIB3002	N=141 7,5	N=136 5,0	2,5	(1,0; 4,0) < 0,001
Razem Analiza połączona badań NAIB3001, NAIA3002, i NAIB3002	N=558 6,5	N=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) < 0,001
Astma/POCHP				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Pacjenci powyżej 65 rż.				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 do 3,25) 0,609
Pacjenci pediatryczni				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) < 0,001

W populacji wszystkich pacjentów włączonych do badań „z zamiarem leczenia” (ITT) różnica w czasie ustępowania objawów wynosiła 1,0 dzień (95% CI: 0,5 do 1,5) w połączonej analizie badań NAIB3001, NAIA3002 i NAIB3002, 1,0 dzień (95% CI: 0 do 2) w badaniu NAI30008, 1,0 dzień (95% CI –1,0 do 3,0) w badaniu NAI30012 i 0,5 dnia (95% CI: 0 do 1,5) w badaniu NAI30009. Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących dzieci wysokiego ryzyka.

W połączonej analizie badań z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną grypą wywołaną wirusem typu B (n = 163), z których 79 leczonych było zanamiwirem, zaobserwowano skrócenia leczenia o 2,0 dni (95% CI: 0,50 do 3,50).

We wspólnej analizie trzech badań III fazy, do których włączono pacjentów ze stwierdzoną grypą lecz bez współistniejących schorzeń częstotliwość powikłań wynosiła 152 z 558 (27%) w grupie otrzymującej placebo i 119 z 609 (20%) w grupie otrzymującej zanamiwir (ryzyko względne zanamiwir : placebo wynosi 0,73; 95% CI 0,59 do 0,90, p=0,004).

W badaniu NAI30008, do którego włączono pacjentów z astmą i POChP częstotliwość powikłań wynosiła 56 ze 153 (37%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących placebo i 52 ze 160 (33%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących zanamir (ryzyko względne zanamir : placebo wynosi 0,89; 95% CI: 0,65 do 1,21; $p=0,520$). W badaniu NAI30012, do którego włączono pacjentów w podeszłym wieku, częstotliwość ryzyka wyniosła 46 ze 114 (40%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących placebo i 39/120 (33%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących zanamir (ryzyko względne zanamir : placebo wyniosło 0,80; 95% CI: 0,57 do 1,13; $p=0,256$). W badaniu pediatrycznym NAI30009, częstotliwość powikłań wyniosła 41 ze 182 (23%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących placebo i 26 ze 164 (16%) u pacjentów ze stwierdzoną gripą otrzymujących zanamir (ryzyko względne zanamir : placebo wyniosło 0,70; 95% CI: 0,45 do 1,10; $p=0,151$).

W badaniu kontrolowanym użyciem placebo u pacjentów, z których większość włączona do badania obciążona była łagodną/umiarkowaną astmą i (lub) POChP nie było znamiennych klinicznie różnic w nasilonej objętości wydechowowej w 1-szej sekundzie (FEV_{10}) lub szczytowym przepływie wydechowym (PEFR), mierzonych podczas lub po zakończeniu leczenia u pacjentów przyjmujących zanamir, a pacjentami przyjmującymi placebo.

Profilaktyka grypy

Skuteczność preparatu Relenza w zapobieganiu, występującej w sposób naturalny, grypie wykazano w dwóch badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki po kontakcie z osobą chorą na gripę mieszkającą we wspólnym gospodarstwie domowym oraz dwóch badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki podczas sezonowej epidemii grypy. Głównym punktem końcowym w tych badaniach była częstość występowania objawowej, potwierdzonej laboratoryjnie grypy definiowana jako obecność dwóch lub więcej następujących objawów: temperatura $37,8^{\circ}\text{C}$ mierzona w jamie ustnej, lub odczuwana gorączka, kaszel, ból głowy, ból gardła, bóle mięśniowe oraz potwierdzenie laboratoryjne: posiew, PCR lub serokonwersja (definiowana jako 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał u rekonwalescenta w stosunku do sytuacji wyjściowej).

Profilaktyka po narażeniu na kontakt z wirusem

Skuteczność zanamiru w profilaktyce po kontakcie z osobą chorą na gripę sprawdzano w dwóch badaniach klinicznych, w których brały udział osoby przebywające we wspólnym gospodarstwie domowym. W przeciągu 1,5 dnia od pojawienia się objawów grypy każde gospodarstwo domowe (włączając wszystkich członków rodziny od 5. roku życia) było randomizowane w kierunku otrzymania preparatu Relenza w dawce 10 mg lub placebo podawanych w inhalacji jeden raz na dobę przez 10 dni. Tylko w pierwszym badaniu każdemu pierwszemu choremu przydzielano losowo ten sam preparat (Relenza lub placebo) co pozostałym domownikom. W tym badaniu odsetek gospodarstw domowych ze stwierdzonym co najmniej jednym nowym przypadkiem grypy w rodzinie został zmniejszony z 19% (32 ze 168 gospodarstw) w przypadku placebo do 4% (7 ze 169 gospodarstw domowych) w przypadku preparatu Relenza (79% skuteczności ochronnej; 95% CI: 57% do 89%; $p < 0,001$). W drugim, pierwsi chorzy nie byli leczeni, a częstotliwość objawów grypy została zmniejszona z 19% (46 z 242 gospodarstw domowych) u osób otrzymujących placebo do 4% (10 z 245 gospodarstw domowych) u osób otrzymujących preparat Relenza (81% skuteczność ochronna; 95% CI: 64% do 90%; $p < 0,001$). Rezultaty były bardzo podobne w podgrupach pacjentów z gripą typu A jak i typu B. W badaniach tych, do których włączono ostatecznie 2128 pacjentów z kontaktu z osobą chorą na gripę, 553 dzieci było w wieku od 5 do 11 lat, z czego 123 dzieci było w wieku od 5 do 6 lat. Częstość objawowej potwierdzonej laboratoryjnie grypy, w grupie 5-6-latków vs. wyniosła 4 z 33 (12%) (placebo) i 1 z 28 (4%) (zanamir) w pierwszym badaniu oraz 4 z 26 (15%) (placebo) i 1 z 36 (3%)

(zanamiwir) w badaniu drugim, co wydaje się być zgodne z wynikami badań w wyższej kategorii wiekowej. Ponieważ jednak badanie te, nie były badaniami w kierunku ustalenia skuteczności ochronnej nie wykonano formalnej analizy podgrup.

Profilaktyka sezonowa

Dwa badania kliniczne dotyczące profilaktyki sezonowej oceniały podawanie preparatu Relenza 10 mg w stosunku do placebo, podawanych w inhalacji jeden raz na dobę, przez 28 dni podczas sezonowej epidemii grypy. W pierwszym badaniu, do którego włączono pacjentów od 18. roku życia, nie zaszczepionych przeciwko grypie, nie obciążonych schorzeniami współistniejącymi, częstotliwość objawów grypy została zmniejszona z 6,1% (34 z 554) w przypadku zastosowania placebo do 2,0% (11 z 553) w przypadku zastosowania preparatu Relenza (67% skuteczność ochronna; 95% CI: 39% do 83%; $p < 0,001$).

Do drugiego badania włączono pacjentów mieszkających we wspólnym gospodarstwie domowym w wieku od 12 roku życia o wysokim ryzyku powikłań grypy, gdzie 67% uczestników otrzymało szczepionkę w sezonie w którym prowadzono badanie. Wysokie ryzyko definiowane jest jako osoba ≥ 65 roku życia oraz osoby z przewlekłymi chorobami płuc lub układu sercowo-naczyniowego, oraz osoby z cukrzycą. W badaniu tym częstość występowania objawowej grypy zmniejszyła się z 1,4% (23 z 1685) dla placebo do 0,2% (4 z 1678) dla preparatu Relenza (83% skuteczność ochronna; CI: 56% do 93%, $p < 0,001$). Z powodu ograniczonych i nierozstrzygających danych skuteczność preparatu Relenza w zapobieganiu grypie w domach opieki i nie została ustalona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Badania farmakokinetyczne u ludzi wykazują, że całkowita biodostępność leku po podaniu doustnym jest mała (średnio 2%). Podobne badania z podawaniem zanamiwiru w postaci inhalacji doustnej wykazują, że około 10-20% jest wchłaniane do krążenia ogólnego i w maksymalnym stężeniu w surowicy krwi występuje po 1 - 2 godz.

Słabe wchłanianie leku powoduje, że zanamiwir osiąga małe stężenie w surowicy krwi i nie występuje znacząca ogólnoustrojowa ekspozycja na zanamiwir po inhalacji doustnej.

Nie obserwuje się zmian kinetyki leku po wielokrotnym podaniu w postaci inhalacji doustnej.

Dystrybucja

Po zastosowaniu w postaci inhalacji doustnej zanamiwir jest osadzany w wysokim stężeniu w całym układzie oddechowym, a więc w miejscach, gdzie przebiega proces chorobowy grypy. Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg stężenie zanamiwiru oznaczano w płwocinie. Stężenie zanamiwiru po 12 i 24 godzinach było odpowiednio 337 (zakres od 58 do 1593) i 52-krotnie (zakres od 17 do 286) wyższe od mediany IC_{50} neuraminazy wirusa. Wysokie stężenie zanamiwiru w układzie oddechowym powoduje szybkie hamowanie wirusowej neuraminidazy. Głównym miejscem bezpośredniego osadzania jest jama ustno-gardłowa (średnio 78%) skąd zanamiwir jest szybko usuwany do przewodu pokarmowego. Wczesna depozycja w całych płucach wynosi od 8 do 21%.

Metabolizm

Zanamiwir, jak wykazano, nie podlega metabolizmowi i jest w całości wydalany przez nerki w nie zmienionej postaci. W badaniach *in vitro* wykazano, że zanamiwir nie zmieniał aktywności izoenzymów (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2 D6, 2E1, 3A4) cytochromu P 450 szeregu badanych substratów w mikrosomach ludzkich hepatocytów, a także nie indukował cytochromu P450 u szczurów, co sugeruje, że metaboliczne interakcje *in vivo* między zanamiwirem, a innymi lekami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania zanamiwiru w surowicy po podaniu w postaci inhalacji doustnej wynosi od 2,6 do 5,05 godz. Jest całkowicie wydalany w postaci nie zmienionej z moczem. Całkowity klirens leku odniesiony do klirensu w moczu wynosi od 2,5 do 10,9 l/godz. Wydalanie przez nerki zostaje zakończone w ciągu 24 godzin.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Po zastosowaniu zanamiwiru w postaci inhalacji doustnej jego absorpcja wynosi w przybliżeniu 10 - 20%. W badaniach klinicznych z podawaniem zanamiwiru w pojedynczej dawce podawanej dożylnie, w grupach z ciężkim uszkodzeniem nerek próbki były pobierane po podaniu dawki 2 mg lub dawki dwukrotnie bądź czterokrotnie większej, niż spodziewana ekspozycja po podaniu leku w postaci inhalacji. Stosując normalne dawkowanie (10 mg dwa razy na dobę) przewidywana ekspozycja w 5 dniu jest 40-krotnie mniejsza niż ta, która była tolerowana u zdrowych osób po wielokrotnym podaniu dawek w postaci dożylniej. Biorąc pod uwagę znaczenie miejscowego stężenia, małej ekspozycji ogólnoustrojowej i uprzedniej tolerancji na znacznie większą ekspozycję, nie zaleca się dostosowywania dawek.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Zanamiwir nie jest metabolizowany w organizmie i dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Po dobowej dawce terapeutycznej 20 mg biodostępność jest mała (10-20%) i w związku z tym nie obserwuje się u pacjentów znaczącego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na zanamiwir. Jakakolwiek zmiana parametrów farmakokinetycznych, która może wystąpić z wiekiem, nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego i nie wymaga zmiany dawkowania.

Pacjenci pediatryczni

W badaniu otwartym dawki pojedynczej, oceniano farmakokinetykę zanamiwiru u 16 pacjentów pediatrycznych, w wieku od 6 do 12 lat, przy użyciu preparatu do inhalacji w postaci suchego proszku (10 mg) (aparat Diskhaler). Narażenie ogólnoustrojowe było zbliżone do występującego przy dawce 10 mg wdychanego proszku u osób dorosłych, natomiast zmienność była duża we wszystkich grupach wiekowych i bardziej wyrażona u najmłodszych dzieci. Pięciu pacjentów wyłączono z udziału z powodu niewykrywalnego stężenia leku w surowicy krwi we wszystkich punktach czasowych oraz 1,5 godziny po podaniu dawki, co sugeruje nieodpowiednie podanie leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólnie badania toksyczności nie wykazały jakiegokolwiek znaczącej toksyczności zanamiwiru.

Zanamiwir nie wykazywał działań genotoksycznych i nie obserwowano klinicznie istotnych działań w długotrwałych badaniach rakotwórczości u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (która zawiera białka mleka)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie odnotowano.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek do inhalacji Relenza pakowany jest w krążki z folii aluminiowej (Rotadisk) z czterema regularnie rozmieszczonymi dawkami. Plastikowy aparat do inhalacji Diskhaler jest dołączony do opakowania.

Opakowanie zawiera 1 lub 5 krążków z folii aluminiowej (Rotadisk) w plastikowym pojemniku oraz aparat do inhalacji Diskhaler. Całość w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania leku do stosowania

Instrukcja obsługi aparatu do inhalacji Relenza Diskhaler.

Aparat do inhalacji Relenza Diskhaler jest urządzeniem przeznaczonym do inhalacji preparatu Relenza.

Krażek preparatu Relenza zawiera 4 odmierzone dawki proszku do inhalacji.

Krażek preparatu Relenza może być umieszczony cały czas w aparacie do inhalacji Diskhaler, ale „pęcherzyk” z proszkiem należy przekłuć bezpośrednio przed użyciem.

Uwaga: nie przebijać „pęcherzyka” z proszkiem, jeśli nie jest włożony do aparatu do inhalacji Diskhaler.

Należy stosować się do poniższej instrukcji obsługi aparatu do inhalacji Diskhaler.

WPROWADZENIE KRAŻKA DO APARATU DO INHALACJI DISKHALER:

1. Zdjąć niebieską osłonę ustnika i upewnić się, czy ustnik jest czysty.
2. Przytrzymując za brzegi korpus aparatu do inhalacji Diskhaler, wysunąć szufladkę z ustnikiem do momentu ukazania się zatrzasków.
3. Naciskając zatrzaski, wyjąć szufladkę z karuzelą z obudowy aparatu do inhalacji Diskhaler.
4. Wyjąć krążek z opakowania, umieścić go w karuzeli płaską stroną do góry. Następnie wsunąć z powrotem szufladkę z załadowaną karuzelą do obudowy aparatu do inhalacji Diskhaler

UWOLNIENIE DAWKI LEKU:

5. Unieść wieczko obudowy do pozycji pionowej, a następnie opuścić. Podczas unoszenia wyczuwalny jest opór związany z przebijaniem przez kolec folii „pęcherzyka”. W tym momencie lek został uwolniony do wnętrza aparatu do inhalacji Diskhaler.

Uwaga:

Nigdy nie podnosić wieczka, jeśli krążek nie jest prawidłowo ustawiony – jeśli szufladka nie jest całkowicie wsunięta lub wysunięta z aparatu do inhalacji Diskhaler, (np. podczas czyszczenia aparatu)

INHALACJA LEKU

6. Wykonać głęboki wydech. Trzymając Diskhaler poziomo, włożyć ustnik do ust, obejmując go szczelnie wargami, tak aby nie zakryć otworów wlotowych powietrza po obu stronach ustnika.

Wykonać szybki, jak najgłębszy wdech. Zatrzymać oddech jak najdłużej i dopiero po chwili wyjąć ustnik.

PRZYGOTOWANIE APARATU DO INHALACJI DISKHALER DO PONOWNEGO UŻYCIA:

7. Ustawić kolejną dawkę leku - każde wysunięcie i wsunięcie karuzeli powoduje obrót krążka z lekiem. Nie unosić wieczka, jeśli nie ma się zamiaru dokonać kolejnej inhalacji. Aby wykonać kolejną inhalację, postępować zgodnie z pkt.5 - 6.

8. Po inhalacji należy zawsze założyć niebieską osłonę ustnika.

WYMIANA KRAŻKA W APARACIE DO INHALACJI DISKHALER:

9. Każdy krążek zawiera 4 dawki leku. Jeśli krążek jest pusty, należy go wymienić, powtarzając czynności 2-4.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA****10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**