

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Relenza 5mg/dose, прах за инхалация, предварително дозиран

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка налична доза прах за инхалация (в един блистер) съдържа 5 mg zanamivir (занамивир). Всяка освободена доза [количеството, което преминава през апликатора за уста на устройството за инхалиране *Diskhaler* (Дискхалер)] съдържа 4 mg zanamivir.

За помощните вещества виж 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Прах за инхалация, предварително дозиран

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Relenza е показан за лечение на грип тип А и тип В при възрастни и подрастващи над 12 години, които проявяват типичната за заболяването симптоматика в сезона на широко разпространение на грипната инфекция.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне колкото е възможно по-скоро – до 48 часа след появата на симптомите.

Relenza се прилага само инхалаторно през устата, чрез устройството за инхалиране *Diskhaler*. При всяко инхалиране да се използва само един блистер.

Препоръчаната дозировка е два пъти дневно по две инхалации (2 x 5 mg) в продължение на 5 дни. Общата дневна доза е 20 mg Relenza дневно.

Инхалаторните лекарства, напр. лекарства за бронхиална астма, трябва да се приемат преди Relenza (виж 4.4.).

**При пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност:** не е необходима промяна в дозировката (вж. 5.2.).

**Пациенти в напреднала възраст:** не е необходима промяна в дозировката (вж. 5.2.).

#### 4.3. Противопоказания

Relenza е противопоказан за лечение на пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта (виж 6.1. Помощни вещества).

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Поради ограничения брой лекувани пациенти с тежка астма или други хронични заболявания на дихателните пътища, пациенти с нестабилно протичащи хронични заболявания или имунокомпрометирани пациенти (виж 5.1), не е възможно да се демонстрира ефикасността и безопасността на Relenza при тези групи. Ефикасността на zanamivir при пациенти над 65 години не е установена (виж т.5.1.).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	
разрешение за употреба № 11-14002/14.08.06	
701/18.07.06	Мет.



В много редки случаи се съобщава за бронхоспазъм и/или влошаване на респираторната функция, които могат да са остри или сериозни, след употреба на Relenza при пациенти. Някои от тези пациенти не са имали анамнеза за заболяване на дихателните пътища. Пациентите, при които се проявят подобни реакции, трябва незабавно да прекратят приемането на Relenza и да потърсят медицинска помощ.

Поради ограничения опит, при пациенти с тежка астма трябва внимателно да се прецени риска спрямо очакваната полза. Relenza не трябва да се прилага без да е на разположение строго медицинско наблюдение и наличие на подходящи в болнични условия, в случай на бронхоспазъм. По време на лечение с Relenza при пациенти с персистираща астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) е необходимо да се оптимизира лечението на основното заболяване.

Ако лекарят счете за подходящо прилагането на Relenza при пациенти с астма или хронична обструктивна белодробна болест, те трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от бронхоспазъм след употреба на Relenza и да разполагат с бързодействащ бронходилататор. Пациентите на поддържаща бронходилататорна терапия, трябва да бъдат съветвани да приемат бронходилататорите преди приема на Relenza (виж раздел 4.2.).

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Zanamivir не се свързва с плазмените протеини и не се метаболизира или видоизменя в черния дроб. По тази причина не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия. Прилаган в продължение на 28 дни, zanamivir не влошава имунния отговор към противогрипна ваксина.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **Бременност:**

Безопасността на приложението на Relenza по време на бременност не е доказана.

Проведени са опити при плъхове и зайци. Установено е, че zanamivir преминава през плацентата. Високи дози zanamivir не се асоциират с малформации при плъхове или зайци, а се съобщават само незначителни отклонения. Потенциалният риск при човека не е известен. Не се препоръчва прием на Relenza по време на бременност освен ако се прецени, че терапевтичните ползи за пациента надвишават възможните рискове за плода.

##### **Кърмене:**

При плъхове zanamivir преминава в млякото. Няма данни за преминаването на лекарството в кърмата при човека.

Не се препоръчва употребата на zanamivir от кърмачки.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са установени.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Съобщенията за остър бронхоспазъм и/или сериозно влошаване на респираторната функция след употреба на Relenza при пациенти с анамнеза за заболявания на дихателните пътища (астма, ХОББ) са редки (виж 4.4.).

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да са свързани с лечението са изброени по-долу според телесните системи, органи и честота на поява.

Честотата се дефинира по следния начин: много чести (>1/10), чести ( $\geq 1/100$ , <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10,000, <1/1000), много редки (<1/10,000).



### Нарушения на имунната система

Много редки: алергичен тип реакция, включваща оток на лицето и орофаринкса.

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: бронхоспазъм, диспнея, чувство за стягане в гърлото.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки: обриви, уртикария.

## 4.9. Предозиране

Случайно предозиране е малко вероятно поради няколко причини: устройството за инхалиране, което ограничава приема на твърде големи дози; начина на приемане и ниската (2 до 3 %) бионаличност при перорален прием на zanamivir. Инхалиране през устата (чрез пулверизатор) в дозировка до 64 mg/24h, т. е. надвишаваща 3 пъти максималната дневна доза, не води до развитие на нежелани лекарствени реакции. При интравенозното прилагане на дози до 1200 mg/24 h в продължение на 5 дни също не се установяват нежелани лекарствени реакции.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: J05AH01

#### Механизъм на действие:

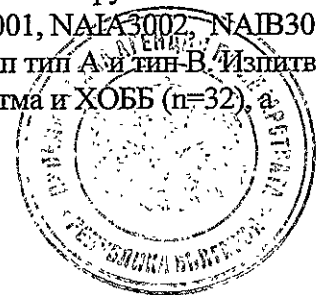
Zanamivir е селективен инхибитор на невраминидазата - ензим на повърхността на грипния вирус. В условия *in vitro* инхибирането на този ензим се осъществява при много ниски концентрации на zanamivir (50% инхибиране при 0,64 nM – 7,9 nM) спрямо грипните вируси тип А и тип В). Вирусната невраминидаза подпомага освобождаването на новообразувани вируси от инфектираната клетка. Ензимът може да улесни преминаването на вируса през мукуса към повърхността на епителните клетки, както и вирусното инфектиране на други клетки. В условия *in vitro* и *in vivo* инхибирането на този ензим се изразява в противовирусна активност спрямо грипните вируси тип А и тип В, а също така обхваща всички познати субтипове невраминидаза на грипни вируси тип А.

Zanamivir проявява своята активност извънклетъчно. Ограничава разпространението на грипни вируси тип А и тип В чрез инхибиране фазата на излизане на грипните вириони от епителните клетки на респираторния тракт. Репликацията на грипния вирус протича в повърхностния епител на дихателните пътища. Ефикасността на локалното приложение на zanamivir е доказана при клинични изпитвания. В изследвания ограничен брой проби не са открити вируси с понижена чувствителност към zanamivir.

#### Клинични резултати:

Relenza облекчава симптомите на грип и намалява средната им продължителност с 1,5 дни (между 0,25 и 2,5 дни), както е показано в таблицата по-долу. Ефикасността на Relenza е демонстрирана при пациенти без други заболявания, като лечението е започнало не по-късно от 48 часа след появата на симптомите. Не е документирана терапевтична полза при пациенти с протичащо без фебрилитет заболяване (<37,8°C).

Проведени са пет рандомизирани, плацебо-контролирани, паралелно-групови многоцентрови клинични изпитвания фаза III със zanamivir (NA1B3001, NA1A3002, NA1B3002, NA130008 и NA130012) за лечение на придобит по естествен път грип тип А и тип В. Изпитване NA130008 обхваща пациенти с астма (n=399), ХОББ (n= 87) или с астма и ХОББ (n=32).



изпитване NA1 30012 обхваща само пациенти над 65-годишна възраст (n=358). Предвидените за включване в лечебна фаза пациенти от тези пет изпитвания са 2471, от които 1266 приемат 10 mg zanamivir два пъти дневно чрез перорална инхалация. Основният краен резултат (времето за облекчаване на клинично значимите симптоми на грип) е идентичен при петте изпитвания фаза III. Облекчаването се дефинира като отсъствие на висока температура т.е. температура под 37,8°C и оценка на температурата “не” (“нормална/не” при NA130012) и оценка “не” (“нормална/не” при NA130012) или “леко” за главоболие, миалгия, кашлица и възпалено гърло, като състоянието не се променя в течение на 24 часа.

Сравнение на средното време (дни) на облекчение на симптомите на грип:  
пациенти с диагноза грип

Изпитване	Плацебо	Zanamivir 10 mg чрез инхалация, два пъти дневно	Разлика в дни	(95% CI) стойности на p
NA1B3001	n=160 6,0	n=161 4,5	1,5	(0,5; 2,5) 0,004
NA1A3002	n=257 6,0	n=312 5,0	1,0	(0,0; 1,5) 0,078
NA1B3002	n=141 7,5	n=136 5,0	2,5	(1,0; 4,0) <0,001
Обобщен анализ на NA1B3001, NA1A3002, NA1B3002	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Астма/ХОББ изпитване NA130008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Изпитване при пациенти в напреднала възраст NA130012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 до 3,25) 0,609

Не е наблюдавано значително намаляване на средното време на облекчаване на симптомите на грип при пациенти в напреднала възраст ( $\geq 65$  години).

В предвидените за включване в лечебна фаза пациенти разликата във времето на облекчаване на симптомите е била 1.0 ден (95% CI: 0,5 до 1,5) в обединения анализ на NA1B3001, NA1A3002 и NA1B3002, 1,0 ден (95% CI: 0 до 2) в изпитване NA130008 и 1,0 ден (95% CI –1,0 до 3,0) в изпитване NA130012.

В обединен анализ при пациенти, болни от грип тип В (n=163), включващ 79 пациенти, лекувани със zanamivir, наблюдаваната полза от лечението е била 2 дни (95%CI: 0,50 до 3,50).

В обединен анализ от 3 фаза III изпитвания при грип положителни предимно здрави възрастни, обхватът на усложненията е 152/558 (27%) при плацебо и 119/609 (20%) при пациентите, приемали zanamivir (относителен риск 0,73; 95% CI 0,59 до 0,90, p=0,004). В изпитването NA130008, включващо пациенти с астма и ХОББ обхватът на усложненията е 56/153 (37%) при плацебо грип-положителни пациенти и 52/160 (33%) при грип-положителни пациенти, приемали zanamivir (относителен риск 0,89; 95% CI: 0,65 до 1,21, p=0,520). В изпитването NA130012, включващо пациенти в напреднала възраст обхватът на усложненията е 46/114 (40%) при плацебо грип-положителни пациенти и 39/120 (33%) при грип положителни пациенти, приемали zanamivir (относителен риск 0,80, 95% CI: 0,57 до 1,13, p=0,256).

В плацебо контролирано проучване при пациенти с предимно лека/средно тежка астма и/или хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) няма клинично значима разлика между zanamivir и плацебо във форсирания експираторен обем за една секунда (ФЕО<sub>1</sub>) или нивото на върховия експираторен дебит (ВЕД), измерени по време на лечението или след края на лечението.



## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Резорбция:

Изследванията на фармакокинетиката на продукта при хора показват, че абсолютната бионаличност при перорален прием е ниска [средно 2% (минимум 1%, максимум 5%)]. Подобни изпитвания показват, че при перорално инхалиране zanamivir се резорбира системно в 10 до 20 % от приетата доза. Максимални плазмени концентрации се достигат за 1 до 2 часа. Слабата резорбция на продукта води до ниски серумни концентрации. Това намалява вероятността за развитие на системни ефекти от инхалаторно приет zanamivir. Няма данни за промяна във фармакокинетиката при многократно приемана инхалаторна доза.

### Разпределение:

След перорално инхалиране zanamivir се депонира във високи концентрации по дихателните пътища. По този начин лекарството достига до мястото на грипната инфекция. След еднократна доза от 10 mg концентрацията на zanamivir се измерва в слюнката. Концентрации на zanamivir от 337 (диапазон 58-1593) и 52 (диапазон 17-286) пъти над средната вирусна невраминидаза IC<sub>50</sub> са измерени на 12 часа и респективно на 24 часа. Високите концентрации на zanamivir в дихателните пътища водят до бързо начало на инхибиране на вирусната невраминидаза. Лекарството се отлага в най-голяма степен в орофаринкса (средно 78% от приетата доза), откъдето zanamivir се елиминира бързо в гастроинтестиналния тракт. Началното отлагане в целия бял дроб варира между 8 и 21%.

### Метаболизъм:

Zanamivir се екскретира чрез бъбреците непроменен и без да се метаболизира. Изследвания *in vitro* показват, че zanamivir не влияе на редица изоензими на cytochrome P450 (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) в чернодробните микрозомни на човека, нито индуцира експресията на cytochrome P450 при плъхове, което предполага, че метаболитните взаимодействия между zanamivir и други лекарства са малко вероятни *in vivo*.

### Елиминиране:

Серумният полуживот на zanamivir след перорално инхалиране е между 2,6 и 5,05 часа. Екскретира се с урината изцяло, в непроменено състояние. Изчислен според клирънса от урината, общия клирънс е между 2,5 и 10,9 l/h. Екскретира се изцяло чрез бъбреците за 24 часа.

### Пациенти с бъбречно увреждане:

Резорбцията на zanamivir при перорална инхалация е приблизително 10-20% от инхалираната доза. Пациенти с тежко бъбречно увреждане, приемащи интравенозно единични дози zanamivir, са изследвани след приемане на доза от 2 mg, която представлява 2 до 4 пъти по-висока доза от очакваната при инхалация. При обичайния терапевтичен режим (10 mg два пъти дневно) очакваната експозиция на петия ден е 40 пъти по-ниска от тази, която се понася от здрави лица след повторно интравенозно приложение. Поради важното значение на локалните концентрации, ниската системна експозиция и установената поносимост при много по-висока експозиция, не е необходима промяна в дозировката.

### Пациенти с чернодробно увреждане:

Zanamivir не се метаболизира. Не е необходима промяна в дозировката при пациенти с чернодробно увреждане.

### Пациенти в напреднала възраст:

При терапевтични дози от 20 mg zanamivir дневно бионаличността е ниска (10-20%) и не се очакват значими системни ефекти. Промените във фармакокинетиката на zanamivir, свързани с възрастта, не са клинично значими и не е необходима промяна в дозировката.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност

В изследванията на общата токсичност не се установява значима токсичност на zanamivir. Zanamivir не е генотоксичен и няма клинично значими данни при изпитвания за канцерогенност за дълъг период от време при плъхове и мишки.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Помощно вещество	Количество в една доза
Lactose (monohydrate) <i>лактоза</i>	20 mg

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

### 6.3. Срок на годност

5 години.

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.

### 6.5. Данни за опаковката

Relenza Rotadisk представлява дискообразен блистер от двойно фолио, съдържащ четири еднакви и равномерно разпределени дози. Всяка доза съдържа прахова смес от zanamivir (5 mg) и лактоза (20 mg). Прилага се с устройство за инхалиране Diskhaler.

Всяка опаковка съдържа устройство за инхалиране Diskhaler и 5 Rotadisk-a (с по 4 дози всеки) или 7 Rotadisk-a (с по 4 дози всеки).

### 6.6. Препоръки при употреба

Прахообразното лекарство се инхалира в белия дроб през устата. Устройството Diskhaler се зарежда с един от индивидуалните блистери (Rotadisks), съдържащи лекарството в отделни гнезда. При работа устройството Diskhaler пробива всяко гнездо и освобождава съответната доза. Подробни инструкции за употреба има в листовката за пациента.

## 7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

GlaxoGroup Ltd.  
Greenford road, Greenford  
Middlesex, UB60NN  
UK

## 8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20010521



**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

05.06.2001 г.

**10. Дата на актуализация на текста**

26 октомври 2005

