

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Relenza, 5 mg/dávka, dávkovaný prášek k inhalaci

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá dávka prášku k inhalaci (1 blistr) obsahuje zanamivirum 5 mg.

Každá dodaná dávka (množství, které opustí náustek diskhaleru) obsahuje zanamivirum 4,0 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy (přibližně 20 mg; obsahuje mléčné proteiny).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Dávkovaný prášek k inhalaci.

Popis přípravku: bílý až téměř bílý prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Léčba chřipky

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

##### Prevence chřipky

Relenza je indikována k postexpoziční profylaxi chřipky typu A a B u dospělých, mladistvých i dětí ( $\geq 5$  let), ke snížení přenosu v domácnostech s jednotlivci s klinicky diagnostikovanými příznaky (viz bod 5.1 děti ve věku 5 - 11 let). Za zvláštních okolností se může zvážit užití přípravku Relenza k sezónní profylaxi chřipky typu A a B (v případě, kdy vakcína antigenně srovnatelná s cirkulujícím virem chřipky není dostupná, nebo v případě pandemie).

Relenza není určena k náhradě vakcíny proti chřipce. Vlastní užití přípravku Relenza k prevenci chřipky by mělo být stanoveno případ od případu v závislosti na okolnostech a populaci vyžadující ochranu.

Užití virostatik v léčbě a prevenci chřipky by mělo sledovat oficiální doporučení, epidemiologickou variabilitu a dopad onemocnění dle zeměpisné oblasti a patientské populace.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

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

##### Léčba chřipky

Léčba by se měla zahájit co nejdříve, a to během 48 hodin od nástupu příznaků u dospělých a během 36 hodin od nástupu příznaků u dětí.

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

Doporučená dávka přípravku Relenza při léčbě chřipky u dospělých a dětí starších 5 let představuje dvě inhalace (2 x 5 mg) dvakrát denně po dobu pěti dnů, čímž se dosáhne celkové inhalované denní dávky 20 mg.

### **Prevence chřipky**

#### **Postexpoziční prevence**

Doporučenou dávkou přípravku Relenza k prevenci chřipky po těsném kontaktu s nemocným jsou dvě inhalace (2 x 5 mg) jednou denně po dobu deseti dnů. Léčba by měla být zahájena co nejdříve během 36 hodin po expozici infikovanou osobou.

#### **Sezónní prevence**

Doporučenou dávkou přípravku Relenza k prevenci chřipky během vypuknutí onemocnění v populaci jsou 2 inhalace (2 x 5 mg) jednou denně po dobu až 28 dnů.

Snížení funkcí ledvin nebo jater

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

Starší pacienti

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

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vzhledem k omezenému počtu pacientů s těžkou formou astmatu nebo s jiným respiračním onemocněním pacientů s nestabilním chronickým onemocněním nebo imunokompromitovaných pacientů (viz bod 5.1), kteří byli léčeni zanamivirem, nebylo možné demonstrovat účinnost a bezpečnost podávání přípravku Relenza u těchto skupin. Vzhledem k omezeným a nepřesvědčivým údajům nebyla prokázána účinnost přípravku Relenza v prevenci chřipky u pacientů v domovech důchodců. Účinnost zanamiviru v léčbě starších pacientů  $\geq 65$  let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Velmi vzácně byly hlášeny případy pacientů léčených přípravkem Relenza, u kterých se vyskytl bronchospasmus a/nebo pokles respiračních funkcí, které mohou být akutní a/nebo závažné. Někteří z těchto pacientů neměli žádné respirační onemocnění v anamnéze. Pacienti, u kterých se vyskytnou takové reakce, by měli ukončit podávání přípravku Relenza a vyhledat okamžitě lékaře.

Vzhledem k omezeným zkušenostem vyžadují pacienti s těžkou formou astmatu pečlivé zvážení rizika ve spojení s očekávaným přínosem léčby. Relenza by neměla být podána, pokud by nebylo zajištěno pečlivé monitorování a v případě bronchokonstrikce vhodná klinická léčba. U pacientů s perzistujícím astmatem nebo těžkou formou CHOPN by měla být optimalizována léčba základního onemocnění v průběhu léčby přípravkem Relenza.

Pokud by podání zanamiviru bylo považováno za vhodné u pacientů s astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, pacienti by měli být informováni o možném riziku vzniku bronchospazmu při podávání přípravku Relenza a měli by být vybaveni rychle působícími bronchodilatancií. Pacienti na udržující inhalační bronchodilatační léčbě by měli být poučeni o užití bronchodilatancií před podáním přípravku Relenza (viz bod 4.2).

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými vrozenými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktosy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy malabsorbce by neměli tento přípravek užívat.

Přípravek Relenza není určen k substituci chřipkové vakcíny a užití přípravku Relenza nesmí ovlivnit posuzování individuální každoroční vakcinace. Ochrana proti chřipce přetrvává pouze po dobu podávání přípravku Relenza. Přípravek Relenza má být užit k léčbě a prevenci chřipky pouze tehdy, kdy věrohodné epidemiologické údaje ukazují, že došlo k výskytu chřipkového onemocnění v okolí.

Přípravek Relenza je účinný pouze v případě onemocnění způsobených virem chřipky. Není prokázáno, že je přípravek Relenza účinný u jiných onemocnění způsobených jinými viry než virem chřipky.

U pacientů s chřipkou, zejména u dětí a dospívajících, byly během léčby přípravkem Relenza hlášeny neuropsychiatrické příhody. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni s ohledem na změny chování a přínosy a rizika pokračování léčby by měly být u každého pacienta pečlivě zhodnoceny (viz bod 4.8).

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

*Těhotenství:* bezpečnost přípravku Relenza v průběhu těhotenství nebyla stanovena.

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

*Kojení:* Zanamivir se vylučuje do mléka potkanů. Neexistují však žádné studie o jeho vylučování do lidského mateřského mléka.

Podávání zanamiviru kojícím matkám se nedoporučuje.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Zanamivir nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

Nežádoucí účinky vztahující se k možným příznakům souvisejících s léčbou níže uvedených orgánových systémů a frekvenci výskytu. Četnost je definována: velmi časté ( $> 1/10$ ), časté ( $> 1/100$ ;  $< 1/10$ ), méně časté ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergická reakce včetně otoku obličeje a hltanu.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

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

#### Porucha kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: vyrážka (rash), kopřivka

#### Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Při podávání přípravku Relenza pacientům s chřipkou byly hlášeny křeče a psychiatrické příhody jako jsou snížené vědomí, změny chování, halucinace a delirium. Tyto příznaky byly pozorovány hlavně u dětí a mladistvých. Křeče a psychiatrické příznaky byly též pozorovány u pacientů s chřipkou, kteří přípravek Relenza neužívali.

### **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotikum, inhibitor neuraminidázy.

ATC kód - J05AH01

#### *Mechanismus účinku*

Zanamivir je selektivní inhibitor neuraminidázy, povrchového enzymu virů chřipky. Inhibice neuraminidázy se vyskytla *in vitro* ve velmi nízkých koncentracích zanamiviru (50% inhibice viru chřipky typu A a B při 0,64 nM – 7,9 nM). Virová neuraminidáza napomáhá uvolnění nově vytvořených částic viru z infikovaných buněk, a může tak usnadnit vstup viru hlenem až k povrchu epiteliálních buněk a přestup virové infekce do ostatních buněk. Inhibice aktivity tohoto enzymu se projevila v obou *in vitro* a *in vivo* aktivitách proti replikaci viru chřipky typu A a B a zahrnuje veškeré známé subtypy neuraminidáz virů chřipky typu A.

Působení zanamiviru je extracelulární. Přípravek omezuje šíření virů chřipky typu A i B inhibicí uvolňování infekčních virionů z epiteliálních buněk dýchacího ústrojí. Replikace virů

chřipky je omezena na povrchovou výstelku respiračního traktu. Klinickým hodnocením se potvrdila účinnost místního podání zanamiviru právě do tohoto úseku respiračního traktu. V klinických studiích nebyla dosud zjištěna snížená citlivost k zanamiviru ve vzorcích od pacientů před a po započetí léčby.

Byla pozorována zkřížená rezistence mezi některými zanamivir-rezistentními a některými oseltamivir-rezistentními mutacemi virů chřipky vygenerovanými in vitro. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící riziko vzniku zkřížené rezistence během klinického užití.

#### *Klinické zkušenosti*

### **Léčba chřipky**

Relenza zmírňuje chřipkové příznaky a snižuje jejich trvání průměrně o 1,5 dne (v rozsahu 1,0 – 2,5 dne), jak je uvedeno v níže přiložené tabulce. U starších pacientů ( $\geq 65$  let) a dětí ve věku 5 - 6 let nebyl střední čas nutný ke zmírnění chřipkových příznaků signifikantně zkrácen. Účinnost přípravku Relenza byla demonstrována u jinak zdravých dospělých jedinců, pokud byla léčba zahájena během 48 hodin, a u jinak zdravých dětí, byla-li léčba zahájena během 36 hodin od počátku příznaků. U pacientů bez horeček ( $< 37,8$  °C) nebyl prokázán přínos této léčby.

1. V šesti klíčových randomizovaných, placebem kontrolovaných paralelních multicentrických terapeutických studiích fáze III (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 a NAI30009) byl podáván zanamivir pacientům s přirozeně získanou chřipkou typu A a B. Studie NAI30008 zahrnovala pouze pacienty s astmatem (n=399), CHOPN (n=87) nebo s astmatem a CHOPN (n=32), studie NAI30012 zahrnovala pouze starší pacienty ( $\geq 65$  let) (n=358) a studie NAI30009 (n=471) zahrnovala pouze pediatrické pacienty ve věkovém rozmezí 5 až 12 let. Populace zahrnutá do studií čítala v těchto šesti klinických studiích 2942 pacientů, ze kterých 1490 obdrželo 10 mg zanamiviru dvakrát denně cestou perorální inhalace. Primární koncový výsledek byl stanoven stejně pro všech šest studií fáze III, tj. čas do zmírnění klinických signifikantních příznaků a symptomů chřipky. Úleva byla definována jako stav bez teplot, tj. teplota  $< 37,8$  °C a teplotní skóre nula („stejně jako normální/žádné“ ve studii NAI30012), nebo bolest hlavy, bolest svalů, kašel a bolest hrdla zaznamenané jako „žádné“ („stejně jako normální/žádné“ ve studii NAI30012) nebo „mírné“ a udržované po 24 hodin.

Srovnání středního času (dnů) potřebného ke zmírnění chřipkových příznaků:

Populace s chřipkovým onemocněním

<b>Studie</b>	<b>Placebo</b>	<b>Zanamivir inhalace 10 mg dvakrát denně</b>	<b>Rozdíly dnech</b>	<b>ve (95 % CI) p- hodnota</b>
<b>NAIB3001</b>	n=160 6,0	n=161 4,5	1,5	(0,5, 2,5) 0,004
<b>NAIA3002</b>	n=257 6,0	n=312 5,0	1,0	(0,0, 1,5) 0,078
<b>NAIB3002</b>	n=141 7,5	n=136 5,0	2,5	(1,0, 4,0) < 0,001

<b>Kombinovaná analýza NAIB3001, NAIA3002 a NAIB3002 Astma/CHOPN studie</b>	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0, 2,0) <0,001
<b>NAI30008</b>	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5, 3,25) 0,009
<b>Studie u starších pacientů</b>				
<b>NAI30012</b>	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 až 3,25) 0,609
<b>Pediatrická studie</b>				
<b>NAI30009</b>	n=182 5,25	n=164 4,0	1,0	(0,5, 2,0) <0,001

Při analýze populace zahrnuté do studií byl rozdíl v dosažení zmírnění příznaků 1,0 dne (95 % CI: 0,5 až 1,5) v kombinované analýze v NAIB3001, NAIA3002 a NAIB3002; 1,0 dne (95 % CI: 0 až 2) ve studii NAI30008 a 1,0 dne (95 % CI: 1,0 až 3,0) ve studii NAI30012 a 0,5 dne (95 % CI: 0 až 1,5) ve studii NAI30009. U dětí s vysokým stupněm ohrožení jsou k dispozici omezené údaje.

V kombinované analýze u pacientů s chřipkou typu B (n=163), včetně 79 léčených zanamivirem, byl pozorován 2 denní přínos léčby (95 % CI: 0,50 až 3,50).

V celkových výsledcích studií fáze III, u dospělých s prokázaným chřipkovým onemocněním převážně zdravých jedinců v předchorobí, se výskyt komplikací objevil u 152/558 (27 %) příjemců placebo a 119/609 (20 %) léčených zanamivirem (poměr rizika zanamivir:placebo 0,73; 95 % CI 0,59 až 0,90, p=0,004). U pacientů účastnících se studie NAI30008 s astmatem a CHOPN se výskyt komplikací objevil u 56/153 (37 %) pacientů s chřipkou léčených placebem, a u 52/160 (33 %) nemocných chřipkou léčených zanamivirem (poměr rizika zanamivir:placebo 0,89; CI: 0,65 až 1,21, p=0,520). U starších pacientů účastnících se klinické studie NAI30012 byl výskyt komplikací pozorován u 46/114 (40 %) jedinců s chřipkou léčenou placebem a u 39/120 (33 %) jedinců s chřipkou léčenou zanamivirem (poměr rizika zanamivir:placebo 0,80, 95 % CI: 0,57 až 1,13, p=0,256). V pediatrické studii NAI30009 výskyt komplikací byl u 41/182 (23 %) ve skupině s placebem a u 26/164 (16 %) ve skupině se zanamivirem (poměr rizika zanamivir:placebo 0,70; 95 % CI: 0,45 až 1,10; p=0,151).

V placebem kontrolované klinické studii u pacientů s převážně mírnou až středně závažnou formou astmatu a/nebo CHOPN nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly mezi zanamivirem a placebem u forsírovaného výdechového objemu za sekundu (FEV<sub>1</sub>), nebo maximální výdechové rychlosti (PEFR) měřené v průběhu léčby nebo po ukončení léčby.

### Prevence chřipky

Účinnost přípravku Relenza v předcházení přirozeně se objevujícímu chřipkovému onemocnění bylo pozorováno ve dvou postexpozičních profylaktických studiích

v domácnostech a ve dvou sezónních profylaktických studiích v populaci, kde propukla chřipka. Ukazatelem primární účinnosti v těchto studiích byl výskyt laboratorně potvrzené chřipky s příznaky definovanými jako přítomnost dvou nebo více následujících příznaků: teplota v ústech 37,8 C nebo horečky (zimnice), kašel, bolest hlavy, bolest v krku a bolest svalů; laboratorní potvrzení chřipky pomocí kultivace, PCR nebo sérokonverze (definována jako čtyřnásobné zvýšení titru protilátek v době zotavení proti prvnímu vyšetření).

### Postexpoziční profylaxe

Dvě klinické studie hodnotily postexpoziční profylaxi v domácnostech u kontaktů původně nemocných. Během 1,5 dne od počátečních příznaků původně nemocného byla každá domácnost (včetně všech členů rodiny ve věku  $\geq 5$  let) randomizována k užívání přípravku Relenza v dávce 10 mg inhalované jednou denně nebo k inhalaci placebo jednou denně po dobu 10 dnů. Pouze v první studii byl každý původně nemocný randomizován ke stejné léčbě (Relenza nebo placebo) jako ostatní členové domácnosti. V této studii byl podíl domácností s alespoň jedním novým případem chřipky s příznaky snížen z 19 % (32 z 168 domácností) u placebo na 4 % (7 z 169 domácností) u přípravku Relenza (79 % ochranná účinnost; 95 % CI: 57% až 89%,  $p < 0,001$ ). V druhé studii nebyli původně nemocní léčeni a výskyt chřipky s příznaky byl snížen z 19 % (46 z 242 domácností) u placebo na 4 % (10 z 245 domácností) u přípravku Relenza (81 % ochranná účinnost; 95% CI: 64% až 90%,  $p < 0,001$ ). Výsledky byly podobné v podskupinách s chřipkou typu A nebo B. V těchto studiích, které zahrnovaly celkem 2128 případů kontaktů, bylo 553 dětí ve věku od 5-11 let, z nichž bylo 123 dětí ve věku 5-6 let. Výskyt laboratorně potvrzených symptomatických chřipkových onemocnění u skupin 5-ti až 6-ti letých dětí (placebo vs zanamivir) byl 4/33 (12 %) proti 1/28 (4 %) v první studii a 4/26 (15 %) proti 1/36 (3 %) v druhé studii, který se zdá být stejný jako u starších věkových kategorií. Jelikož studie nebyly projektovány ke zjištění protektivní účinnosti u jednotlivých věkových kategorií, nebyla provedena formální analýza podskupin.

### Sezónní profylaxe

Dvě sezónní profylaktické studie hodnotily přípravek Relenza inhalovaný 10 mg jednou denně proti placebo inhalovanému jednou denně po 28 dní během vzplanutí chřipky v populaci. V první studii, která zahrnovala neočkované, jinak zdravé dospělé jedince ve věku  $\geq 18$  let, byl výskyt chřipky s příznaky snížen z 6,1 % (34 z 554) u placebo na 2,0 % (11 z 553) u přípravku Relenza (67 % ochranná účinnost; 95% CI: 39% na 83%,  $p < 0,001$ ). Druhá studie zahrnuje jedince ze společných ubytoven ve věku  $\geq 12$  let s vysokým rizikem komplikací při chřipce, kde 67 % jednotlivců bylo očkováno v dané sezóně. Vysoké riziko bylo definováno jako jedinci ve věku  $\geq 65$  let věku a jedinci s chronickým onemocněním plic nebo s onemocněním kardiovaskulárního systému nebo s diabetem mellitem. V této studii byl výskyt symptomatické chřipky snížen z 1,4 % (23 z 1685) u placebo na 0,2 % (4 z 1678) u přípravku Relenza (83 % ochranná účinnost; 95% CI: 56 % na 93 %;  $p < 0,001$ ).

Vzhledem k omezeným a nepřesvědčivým údajům nebyla účinnost přípravku Relenza v prevenci chřipky u jedinců v domovech důchodců stanovena.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

V průběhu farmakokinetických studií byla prokázána nízká biologická dostupnost přípravku při perorálním podání, průměrně 2 % (min. 1 %, max. 5 %). Z analogických klinických studií zaměřených na perorálně inhalovaný zanamivir vyplynulo, že asi 10 až 20 % dávky se systémově vstřebává, přičemž maximálních koncentrací přípravku v séru bylo dosaženo v průběhu jedné až dvou hodin. Špatná absorpce přípravku má za následek nízké systémové

koncentrace, proto při inhalačním podání nedojde k signifikantní systémové expozici. Po opakovaných inhalacích nebyly pozorovány změny v kinetice léčiva.

#### *Distribuce*

Po perorálním inhalačním podání se převážná část zanamiviru ve vysokých koncentracích deponuje v celém respiračním traktu, a léčivá látka se tak dostává až k místu chřipkové infekce.

Po podání jednotné dávky 10 mg byla koncentrace zanamiviru měřena ve sputu. Koncentrace zanamiviru byla naměřena v podobě 337 (rozsah 58 – 1593) násobku a 52 (rozsah 17 – 286) násobku nad medián virové neuraminidázové IC<sub>50</sub> po 12 a 24 hodinách. Vysoké koncentrace zanamiviru v dýchacím ústrojí způsobí rychlé spuštění inhibice virové neuraminidázy. Hlavním místem ukládání přípravku jsou orofarynx (průměr 78 %), odkud je zanamivir rychle eliminován gastrointestinální cestou. Časné ukládání v plicích se pohybuje v rozmezích 8 a 21 %.

#### *Metabolismus*

Zanamivir se nemetabolizuje a v nezměněné podobě se vylučuje ledvinami. V *in vitro* studiích bylo prokázáno, že zanamivir neovlivňuje aktivity izoenzymů cytochromu P450 (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) v lidském jaterním mikrosomu, ani neindukuje cytochrom P450 u potkanů, na jejichž základě se lze domnívat, že metabolické interakce mezi zanamivirem a jinými léčivy jsou *in vivo* nepravděpodobné.

#### *Eliminace*

Po inhalačním podání dosahuje poločas eliminace zanamiviru v séru 2,6 až 5,05 hodin. V plném rozsahu se zanamivir v nezměněné podobě vylučuje močí. Celková clearance odhadovaná z hodnoty clearance v moči se pohybuje od 2,5 do 10,9 l/h. Přípravek se vyloučí ledvinami v průběhu 24 hodin.

#### *Snížená funkce ledvin*

Při inhalačním podání zanamiviru je přibližně 10 – 20 % dávky absorbováno. U těžkého poškození renálních funkcí byly odebrány vzorky od studovaných jedinců po jednotlivé intravenózní dávce 2 mg a dosažené hladiny byly dvakrát až čtyřikrát vyšší, než by byla očekávaná expozice po inhalaci. V normálním dávkovacím režimu (10 mg dvakrát denně) je předpokládána expozice v 5. dnu čtyřicetinásobně nižší, než jaká byla tolerována u zdravých jednotlivců po opakovaných i.v. podáních. Vzhledem k bezpečnosti zanamiviru není ani při podávání vyšších dávek zapotřebí dávku upravovat.

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

Při terapeutických denních dávkách 20 mg je biologická dostupnost nízká (10 až 20 %), a proto systémová expozice zanamiviru není signifikantní. Jakékoli změny farmakokinetiky související s věkem nemají klinické důsledky, a proto dávky není třeba upravovat.

#### *Pediatričtí pacienti*

V otevřené klinické studii s jednou dávkou byla farmakokinetika zanamiviru hodnocena u 16 pediatrických jedinců ve věkovém rozmezí od 6 do 12 let při podání inhalační lékové formy suchého prášku (10 mg) (Diskhaler – zdravotnický prostředek). Systémová expozice u dětí byla podobná podání 10mg inhalačního prášku dospělým, ale variabilita byla velká ve všech věkových skupinách a více zřetelná u nejmladších dětí. Pět pacientů bylo vyřazeno, vzhledem k nedetekovatelné sérové hladině ve všech časových bodech nebo 1,5 hodiny po podání dávky, což naznačovalo neadekvátní podání přípravku.



### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Z výsledků obecných studií toxicity nebylo prokázáno, že by zanamivir měl toxický účinek. V rámci dlouhodobých testů kancerogenity u potkanů a myši zanamivir nevykazoval kancerogenní ani genotoxický účinek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy (který obsahuje mléčné proteiny).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

7 let

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Relenza prášek k inhalaci je balen v kulatých discích z hliníkové fólie (Rotadisk) se čtyřmi pravidelně rozdělenými blistry. Plastový inhalátor (Diskhaler) slouží k podání dávek (obsah 2 blistrů představuje dávku) z fóliového disku, který je součástí balení.

Velikost balení: 1 nebo 5 rotadisků, Diskhaler.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Disk obsahující prášek k inhalaci v jednotlivých blistrech je umístěn v inhalátoru (Diskhaleru). Je-li inhalátor použit, blistra je proražena prášek může být hlubokým vdechnutím inhalován přes náustek do respiračního traktu. Podrobné informace jsou přiloženy v balení.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Ltd.,  
Greenford  
Middlesex UB6 0NN  
Velká Británie

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

42/445/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

6.9.2000 / 14.6.2006

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

10.6.2009