

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Реленца 5 mg/доза, прах за инхалация, предварително дозиран  
Relenza 5 mg/dose, inhalation powder, pre-dispensed

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

#### Помощно вещество с известно действие

Лактоза монохидрат (приблизително 20 mg, която съдържа млечен протеин).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран. Бял до почти бял прах

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Лечение на грип

Реленца е показана за лечение на грип тип А и тип В при възрастни и деца ( $\geq 5$  години), които проявяват типичната за заболяването симптоматика в сезона на широко разпространение на грипната инфекция.

##### Профилактика на грип

Реленца е показана за постекспозиционна профилактика на грип тип А и тип В при възрастни и деца ( $\geq 5$  години) след контакт с клинично диагностициран случай в семейството (вж. точка 5.1 за деца на възраст 5-11 години). В изключителни случаи Реленца може да се прилага за сезонна профилактика на грип тип А и тип В по време на епидемия в обществото (напр. в случай на несъвпадане на циркулиращите с ваксиналните щамове, както и в пандемична обстановка).

Реленца не замества имунизацията срещу грип. Подходящата употреба на Реленца за профилактика на грип трябва да се определи за всеки индивидуален случай в зависимост от обстоятелствата и населението, нуждаещо се от предпазване.

При приложението на противовирусни продукти за лечение и профилактика на грип трябва да се вземат предвид официалните препоръки, епидемиологичната вариабилност и влиянието на заболяването в различни географски области и популации пациенти.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010521
Разрешение №	BG/MMP-54798
Одобрение №	27-02-2010



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Инхалаторните лекарствени продукти, напр. лекарства за лечение на бронхиална астма, трябва да се приемат преди Реленца (вж. точка 4.4).

### Лечение на грип

Лечението трябва да започне колкото е възможно по-скоро – до 48 часа след появата на симптомите при възрастни и до 36 часа след появата на симптомите при деца.

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

Препоръваната дозировка за лечение на грип при възрастни и деца на и над 5 години е по две инхалации (2 x 5 mg) два пъти дневно в продължение на 5 дни. Общата дневна инхалационна доза е 20 mg Реленца.

### Профилактика на грип

#### Постекспозиционна профилактика

Препоръваната доза Реленца за профилактика на грип след непосредствен контакт с болен индивид е две инхалации (2 x 5 mg) веднъж дневно за 10 дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-бързо и в рамките на 36 часа след контакт с болен.

#### Сезонна профилактика

Препоръваната доза Реленца за профилактика на грип по време на епидемия е 2 инхалации (2 x 5 mg) веднъж дневно за период до 28 дни.

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

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

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Противопоказан при пациенти с алергия към млечен протеин.

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при 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 (вж. точка 5.1), не е възможно да се демонстрира ефикасността и безопасността на Реленца при тези групи. Поради ограничени и недостатъчни данни, ефикасността на Реленца за профилактика на грип в болнична обстановка не е доказана. Ефикасността на занамивир за лечение на пациенти над 65 години също не е установена (вж. точка 5.1).

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



Поради ограничения опит, при пациенти с тежка астма трябва внимателно да се прецени риска спрямо очакваната полза. Реленца не трябва да се прилага без да е на разположение строго медицинско наблюдение и наличие на подходящи болнични условия, в случай на бронхоспазъм. По време на лечение с Реленца 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 занамивир при пациенти с астма или хронична обструктивна белодробна болест, те трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от бронхоспазъм след употреба на Реленца и да разполагат с бързодействащ бронходилататор. Пациентите на поддържаща бронходилататорна терапия, трябва да бъдат съветвани да приемат бронходилататорите преди приема на Реленца (вж. точка 4.2).

Занамивир прах за инхалация не трябва да се приготвя като екстемпорален разтвор за приложение чрез небулизация или механична вентилация. Има съобщения за хоспитализирани пациенти с грип, които са приемали разтвор на занамивир прах за инхалация, приложен чрез небулизация или механична вентилация, включително и за един фатален случай, при който лактозата в така приготвената форма е попречила на правилното функциониране на апаратурата. Занамивир прах за инхалация трябва да се прилага само чрез предоставеното устройство (вж. точка 4.2).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Реленца не замества имунизацията срещу грип и приложението на Реленца не трябва да оказва влияние върху преценката за това кои индивиди са подходящи за годишна имунизация. Защитата срещу грип продължава само докато трае приложението на Реленца. Реленца трябва да се използва за лечение и профилактика на грип само когато има сигурни епидемиологични данни за циркулация на грипен вирус в обществото.

Реленца е ефикасна само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефикасността на Реленца при заболявания, причинени от други вируси, различни от грипните.

По време на прилагане на Реленца при пациенти с грип, особено деца и юноши, са съобщавани невропсихични събития. По тази причина, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за промени в поведението и внимателно да се направи оценка на ползите и рисковете от продължаване на лечението за всеки пациент (вж. точка 4.8).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Възможност други лекарства да повлияят занамивир

Занамивир се елиминира чрез бъбречна филтрация. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия.

##### Възможност занамивир да повлияе други лекарства

Занамивир не инхибира цитохром P450 (CYP) ензимите CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Занамивир не повлиява бъбречните транспортери OAT1, 2, 3 и 4, OCT1 и 2, OCT2-A, OCT3 и уратния транспортер hURAT1.

Прилаган в продължение на 28 дни, занамивир не понижава имунния отговор към противогрипна ваксина.



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Системната експозиция на занамивир е ниска след приложение чрез инхалация. Все пак няма информация за преминаване на занамивир през плацентата при хора. Има ограничено количество данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на занамивир при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Реленца по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената е такова, че потенциалната полза за майката значително надвишава възможния риск за плода.

##### Кърмене

Системната експозиция на занамивир е ниска след приложение чрез инхалация. Все пак няма информация за секретиране на занамивир в кърмата при хора. Рискът за кърменото дете не може да се изключи. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапия с Реленца, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Проучванията при животни показват, че занамивир няма клинично значими ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

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

Занамивир не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да са свързани с лечението са изброени по-долу според системно-органна класификация и абсолютна честота.

Честотата се дефинира по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Нарушения на имунната система:

Нечести: алергичен тип реакции, включително оток на орофаринкса.

Редки: Анафилактични/Анафилактоидни реакции, оток на лицето

##### Нарушения на нервната система

Нечести: съобщавани са вазовагален тип реакции при пациенти с грипни симптоми, като ~~диспнея~~ температура и дехидратация, малко след инхалиране на занамивир

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: бронхоспазъм, диспнея, чувство за стягане в гърлото.



#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив

Нечести: уртикария.

Редки: Тежки кожни реакции, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

#### Психични нарушения и нарушения на нервната система:

Гърчове и психични събития като понижено ниво на съзнание, необичайно поведение, халюцинации и делириум са съобщавани по време на прилагане на Реленца при пациенти с грип. Симптомите са съобщавани главно при деца и юноши. Гърчове и психични симптоми са съобщавани също при пациенти с грип, които не са прилагали Реленца.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

Клиничните признаци и симптоми, съобщавани при предозирания с инхалиран занамивир, са сходни със съобщаваните при инхалиране на терапевтични дози занамивир и/или с основното заболяване.

### Лечение

Тъй като занамивир има ниско молекулно тегло, ниска степен на свързване с плазмените протеини и малък обем на разпределение, се очаква да бъде отстранен чрез хемодиализа. Последващото лечение трябва да е според клиничните показания или според препоръките на Националния токсикологичен център.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

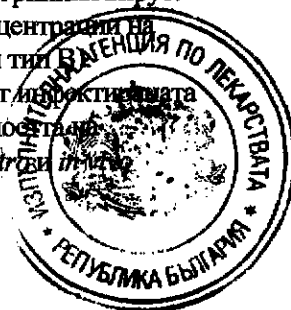
Фармакотерапевтична група: Антивирусен, невраминидазен инхибитор

АТС код: J05AH01

#### *Механизъм на действие*

Занамивир 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 занамивир (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*



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.

Занамивир 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 занамивир е доказана при клинични изпитвания.

#### *Резистентност*

Селективната резистентност по време на лечение със занамивир е рядка. Понижената чувствителност към занамивир се свързва с мутации, които водят до промени в аминокиселините във вирусната невраминидаза или вирусния хемаглютинин, или и в двете. Субституции в невраминидазата, водещи до понижена чувствителност към занамивир, са възникнали по време на лечение със занамивир при човешки вируси и тези със зоонозен потенциал: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Субституция Q136K (A/H1N1 и A/H3N2) в невраминидазата води до висока степен на резистентност към занамивир, но е селектирана по време на адаптация към клетъчна култура, а не по време на лечение.

Клиничното влияние на понижената чувствителност при тези вируси не е известно и ефектите на специфичните субституции върху вирусната чувствителност към занамивир може да зависят от щама.

#### *Кръстосана резистентност*

Кръстосана резистентност между занамивир и озелтамивир или перамивир е наблюдавана при изпитвания за инхибиране на невраминидазата. Редица субституции на аминокиселини в невраминидазата, възникнали по време на лечение с озелтамивир или перамивир, водят до понижена чувствителност към занамивир. Клиничното влияние на субституциите, свързани с понижена чувствителност към занамивир и други невраминидазни инхибитори, е променливо и може да зависи от щама.

Субституцията H275Y е най-честата субституция на невраминидазната резистентност и се свързва с понижена чувствителност към перамивир и озелтамивир. Тази субституция няма ефект върху занамивир, затова вируси с H275Y субституция запазват напълно чувствителността си към занамивир.

#### *Клиничен опит*

##### **Лечение на грип**

Реленца облекчава симптомите на грип и намалява средната им продължителност с 1,5 дни (между 1,0 и 2,5 дни) при възрастни, както е показано в таблицата по-долу. Не е наблюдавано значително намаляване на медианното време за облекчаване на симптомите на грип при индивиди в напреднала възраст ( $\geq 65$  години) и при деца на възраст 5-6 години. Ефикасността на Реленца е демонстрирана при възрастни пациенти без други заболявания, като лечението е започнало не по-късно от 48 часа след появата на симптомите и при деца без други заболявания, като лечението е започнало не по-късно от 36 часа след появата на симптомите. Не е документирана терапевтична полза при пациенти с протичащо без фебрилитет заболяване ( $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ).

Проведени са шест фаза III рандомизирани, плацебо-контролирани, паралелно-групови многоцентрови клинични изпитвания (NA1B3001, NA1A3002, NA1B3002, NA1Z0008, NA1Z0009) със занамивир за лечение на придобит по естествен път грип тип А и тип В.



NAI30008 обхваща пациенти с астма (n = 399), ХОББ (n = 87) или с астма и ХОББ (n = 32), изпитване NAI30012 обхваща само пациенти над 65-годишна възраст (n = 358), а изпитване NAI30009 (n = 471) обхваща деца на възраст 5-12 години. Включените пациенти в тези шест проучвания обхващат 2 942 пациенти, от които 1 490 са приемали инхалационно 10 mg занамивир два пъти дневно. Основната крайна цел (времето за облекчаване на клинично значимите признаци и симптоми на грип) е била еднаква при шестте изпитвания фаза III. За всичките шест фаза III изпитвания, облекчаването се дефинира като отсъствие на висока температура т.е. температура под 37,8°C и оценка на температурата “не” (“нормална/не” при NAI30012) и оценка “не” (“нормална/не” при NAI30012) 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	Занамивир 10 mg чрез инхалация, два пъти дневно	Разлика в дни	(95 % CI) стойност на p
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
Обобщен анализ на NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002	n = 558 6,5	n = 609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) < 0,001
Астма/ХОББ изпитване NAI30008	n = 153 7,0	n = 160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Изпитване при пациенти в напреднала възраст NAI30012	n = 114 7,5	n = 120 7,25	0,25	(-2,0 до 3,25) 0,609
Педиатрично изпитване NAI30009	n = 182 5,0	n = 164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) < 0,001

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 NAIB3001, NAIA3002 и NAIB3002, 1,0 ден (95 % CI: 0 до 2) в изпитване NAI30008, 1,0 ден (95 % CI: -1,0 до 3,0) в изпитване NAI30012 и 0,5 дни (95 % CI: 0 до 1,5) в изпитване NAI30009. Има ограничени данни при деца с висок риск.

В обединен анализ при пациенти, болни от грип тип В (n = 163), включващ 79 пациенти, лекувани със занамивир, 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 занамивир (относителен риск занамивир:плацебо 0,73; 95 % CI 0,59 до 0,90, p = 0,004). В изпитването NAI30008, включващо пациенти с астма и ХОББ обхватът на усложненията е 56/153 (37 %) при грип-положителни пациенти на плацебо и 52/160 (33 %) при грип-положителни пациенти, приемащи занамивир (относителен риск занамивир:плацебо 0,89; 95 % CI: 0,65 до 1,21, p = 0,520). В изпитването NAI30012, включващо пациенти в напреднала възраст обхватът на усложненията е 46/114 (40 %) при грип-положителни пациенти на плацебо и 39/120 (33 %) при грип-положителни пациенти, приемащи занамивир (относителен риск занамивир:плацебо 0,81; 95 % CI: 0,57 до 1,13, p = 0,256). В педиатричното изпитване NAI30009 обхватът на усложненията е 11/164 (7 %) при плацебо и 8/164 (5 %) при занамивир (относителен риск занамивир:плацебо 0,89; 95 % CI: 0,57 до 1,37, p = 0,700).



41/182 (23 %) при грип-положителни пациенти на плацебо и 26/164 (16 %) при грип-положителни пациенти, приемащи занамивир (относителен риск занамивир:плацебо 0,70; 95 % CI: 0,45 до 1,10,  $p = 0,151$ ).

В плацебо контролирано проучване при пациенти с предимно лека/средно тежка астма и/или хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) няма клинично значима разлика между занамивир 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.

### Профилактика на грип

Ефикасността на Реленца за предотвратяване на естествено настъпило грипно заболяване е доказана в две пост-експозиционни изпитвания за профилактика в семейството и две сезонни профилактични изпитвания по време на епидемия на грип. Основната крайна цел за ефикасност в тези проучвания е била честотата на симптоматичен, лабораторно доказан грип, определен като наличие на два или повече от следните симптоми: орална температура 37,8°C или треска, кашлица, главоболие, възпалено гърло и мialгия; и лабораторно потвърждаване на грип чрез култура, PCR или сероконверсия (определена като увеличаване на конвалесцентния титър на антителата с 4 пъти от основния).

### Постекспозиционна профилактика

Две изпитвания са изследвали постекспозиционната профилактика при семейни контакти с болен индивид. В рамките на 1,5 дни след поява на симптомите при болния всяко домакинство (включително всички членове на семейството  $\geq 5$  години) са били рандомизирани да приемат инхалаторно Реленца 10 mg или плацебо веднъж дневно за 10 дни. Само в първото проучване всеки болен е бил рандомизиран да получава същото лечение (Реленца или плацебо) както другите членове на домакинството. В това изпитване съотношението на домакинствата с най-малко един нов случай на симптоматичен грип е намаляло от 19 % (32 от 168 домакинства) с плацебо до 4 % (7 от 169 домакинства) с Реленца (79 % защитна ефикасност; 95 % CI: 57 % до 89 %,  $p < 0,001$ ). Във второто проучване, болните не са били лекувани и честотата на симптоматичен грип е намаляла от 19 % (46 от 242 домакинства) при плацебо до 4 % (10 от 245 домакинства) при Реленца (81 % защитна ефикасност; 95 % CI: 64 % до 90 %,  $p < 0,001$ ). Резултатите са сходни в подгрупите с грип тип А или тип В. В тези изпитвания, които са включвали общо 2 128 контактни случая, 553 деца са били на възраст 5-11 години, от които 123 деца са били на възраст 5-6 години. Честотата на симптоматичните лабораторно потвърдени случаи на грип в групата от 5 до 6 години (плацебо спрямо занамивир) е била 4/33 (12 %) спрямо 1/28 (4 %) в първото проучване и 4/26 (15 %) спрямо 1/36 (3 %) във второто проучване, което изглежда корелира с категориите по-възрастни пациенти. Все пак, тъй като изпитванията не са били достатъчно мощни да установят защитната ефикасност в индивидуалните възрастови категории, не е извършван официален анализ в подгрупите.

### Сезонна профилактика

Две сезонни профилактични изпитвания оценяват Реленца 10 mg спрямо плацебо, прилагани инхалаторно веднъж дневно за 28 дни по време на епидемия. В първото изпитване, което включва неваксинирани, но здрави възрастни  $\geq 18$  години, честотата на симптоматичен грип е намаляла от 6,1 % (34 от 554) с плацебо на 2,0 % (11 от 553) с Реленца (67 % защитна ефикасност; 95 % CI: 39 % до 83 %,  $p < 0,001$ ). Второто изпитване включва живеещи в обществото индивиди на възраст  $\geq 12$  години с висок риск за усложнения от грип, като 67 % от участниците са били имунизирани в сезона на проучването. Висок риск означава индивиди на възраст  $\geq 65$  години и индивиди с хронични белодробни или сърдечно-съдови заболявания или със захарен диабет. В това проучване честотата на симптоматичен грип е намаляла от 1,4 % (23 от 1 685) с плацебо до 0,2 % (4 от 1 678) с Реленца (83 % защитна ефикасност; 95 % CI: 56 % до 93 %,  $p < 0,001$ ).

Поради ограничени и недостатъчни данни, ефикасността на Реленца за профилактика на грип в болнична обстановка не е установена.





## 5.2. Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** 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 занамивир се абсорбира системно в 4 до 17% от приетата доза. Максимални плазмени концентрации се достигат за 1 до 2 часа. Слабата абсорбция на продукта води до ниски серумни концентрации, и следователно няма значима системна експозиция на занамивир след перорално инхалиране. Няма данни за промяна във фармакокинетиката при многократно приемана инхалаторна доза.

**Разпределение:** Занамивир не се свързва с плазмените протеини (<10%). Обемът на разпределение на занамивир при възрастни е приблизително 16 l, което се приближава до обемът на екстрацелуларната вода. След перорално инхалиране занамивир се натрупва във високи концентрации в дихателните пътища. По този начин лекарството достига до мястото на грипната инфекция

**Биотрансформация:** Занамивир се екскретира чрез бъбреците непроменен и без да се метаболизира.

**Елиминираше:** Серумният полуживот на занамивир след перорално инхалиране е между 2,6 и 5,05 часа. Елиминира се с урината изцяло чрез бъбречна филтрация. 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 занамивир при перорална инхалация е приблизително 4-17 % от инхалираната доза. Пациенти с тежко бъбречно увреждане, приемащи интравенозно единични дози занамивир, 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:** Занамивир не се метаболизира, следователно не е необходима промяна в дозировката при пациенти с чернодробно увреждане.

**Пациенти в старческа възраст:** При терапевтични дози от 20 mg занамивир дневно бионаличността е ниска (4-17%), в резултат на което при пациентите няма значима системна експозиция на занамивир. Промените във фармакокинетиката на занамивир, свързани с възрастта, не са клинично значими и не е необходима промяна в дозировката.

**Деца:** Фармакокинетиката на занамивир е оценена в отворено еднократно изпитване, включващо 16 деца на възраст от 6 до 12 години при използване на лекарствена форма прах за инхалация (10 mg) (устройство Diskhaler). Системната експозиция е била подобна на 10 mg прах за инхалация при възрастни, но вариабилността е била голяма във всички възрастови групи и по-силно изразена при най-малките деца. Пет от пациентите са били изключени поради неопределими серумни концентрации във всички времеви точки или 1,5 часа след приложение на доза, което предполага недостатъчна лекарствена наличност.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Не са наблюдавани свързани с лекарството малформации, токсичност за майката или ембрионална токсичност при бременни плъхове или зайци, или техните фетуси след интравенозно приложение на



занамивир в дози до 90 mg/kg/ден. След подкожно приложение на занамивир в допълнително проучване на ембриофеталното развитие при пътхове се наблюдава повишаване на честотата на поява на множество незначителни скелетни и висцерални отклонения и варианти в потомството с експозиция на най-високата доза 80 mg/kg три пъти дневно (240 mg/kg/ден, обща дневна доза), повечето от които остават в рамките на основните честоти на историческата поява на събитието при изучавания шам. Въз основа на измервания на AUC, дозата 80 mg/kg (240 mg/kg/ден) води до експозиция приблизително 1 000 пъти по-висока от експозицията при хора при клинично инхалирана доза. Няма клинично значимо увреждане на развитието на потомството в проучване за пери- и постнаталното развитие, проведено с пътхове.

Интравенозни дози до 90 mg/kg/ден занамивир нямат ефект върху фертилитета и репродуктивната функция на лекуваното или следващото поколение мъжки и женски пътхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат (която съдържа млечен протеин).

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

7 години.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Реленца Rotadisk представлява дискообразен блистер от двойно алуминиево фолио, с четири еднакви и равномерно разположени гнезда. Всяко гнездо съдържа прахова смес от занамивир (5 mg) и лактоза. Съдържанието на две гнезда представлява една доза. Дозите се прилагат с пластмасово устройство за инхалиране Diskhaler.

Всяка опаковка съдържа устройство за инхалиране Diskhaler и 5 Rotadisk-a или 7 Rotadisk-a.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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 праховата смес, която с дълбоко вдишване се инхалира през апликатора за уста в респираторния тракт. Подробни инструкции за употреба има в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№ 20010521

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 05 юни 2001 г.  
Дата на последно подновяване: 15 декември 2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

