

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Relenza 5 mg/δόση, κόνις για εισπνοή, σε δόσεις

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δόση της σκόνης για εισπνοή (σε μία θήκη της συσκευασίας) περιέχει 5 mg ζαναμιβίρης. Κάθε εισπνοή που παρέχεται με μία χρήση (η ποσότητα που διέρχεται από το επιστόμιο του Diskhaler) περιέχει 4,0 mg ζαναμιβίρης.

Έκδοχα: Λακτόζη μονοϋδρική (η οποία περιέχει πρωτεΐνη γάλακτος)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για εισπνοή, σε δόσεις. Λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της γρίπης

Το Relenza ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της γρίπης τύπου A και B σε ενήλικες και παιδιά (≥ 5 ετών) που εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα, εφόσον υπάρχει επιδημία γρίπης στην κοινότητα.

Πρόληψη της γρίπης

Το Relenza ενδείκνυται για την προφύλαξη από την γρίπη τύπου A και B σε ενήλικες και παιδιά (≥ 5 ετών) μετά από επαφή με κλινικά διαγνωσμένη περίπτωση σε οικιακό περιβάλλον (βλέπε παράγραφο 5.1 για παιδιά ηλικίας 5-11 ετών). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης του Relenza για την προφύλαξη από την γρίπη τύπου A και B κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας στην κοινότητα (π.χ σε περίπτωση που δεν ταιριάζει το στέλεχος του εμβολίου με τον κυκλοφορούντα ιο και σε περίπτωση πανδημίας).

Το Relenza δεν αντικαθιστά τον αντιγριπικό εμβολιασμό. Η κατάλληλη χρήση του Relenza για την προφύλαξη από τη γρίπη πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και εξαρτάται από τις συνθήκες και τον πληθυσμό που χρειάζεται την προστασία.

Η χρήση αντιιικών για την θεραπεία και πρόληψη της γρίπης πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις επίσημες συστάσεις, την μεταβλητότητα της επιδημιολογίας και την επίπτωση της νόσου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς ασθενών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, πχ αντιασθματικά, πρέπει να χορηγούνται πριν από το Relenza. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θεραπεία της γρίπης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει το ταχύτερο δυνατόν εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων για τους ενήλικες και εντός 36 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων για τα παιδιά.

Το Relenza προορίζεται για χορήγηση στο αναπνευστικό σύστημα, αποκλειστικά μέσω εισπνοής από το στόμα, με χρήση της συσκευής Diskhaler που παρέχεται με το σκεύασμα. Σε κάθε εισπνοή θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ποσότητα που περιέχεται σε μία θήκη της συσκευασίας αλουμινίου (blister).

Η συνιστώμενη δόση του Relenza για την θεραπεία της γρίπης σε ενήλικες και παιδιά από την ηλικία των 5 ετών είναι δύο εισπνοές (2 x 5 mg) δύο φορές την ημέρα επί 5 ημέρες, πράγμα που ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 20 mg.

Πρόληψη της γρίπης

Προφύλαξη μετά από έκθεση

Η συνιστώμενη δόση του Relenza για την πρόληψη της γρίπης μετά από στενή επαφή με κάποιο άτομο είναι δύο εισπνοές (2 x 5 mg) μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν και εντός 36 ωρών από την έκθεση με κάποιο μολυσμένο άτομο.

Εποχιακή προφύλαξη

Η συνιστώμενη δόση του Relenza για την πρόληψη της γρίπης κατά τη διάρκεια επιδημίας στη κοινότητα είναι 2 εισπνοές (2 x 5 mg) μία φορά την ημέρα μέχρι για 28 ημέρες.

Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών με βαρύ άσθμα ή άλλη χρόνια αναπνευστική νόσο, ασθενών με ασταθή χρόνια νόσο ή ανοσοκατασταλμένων ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1), που έχουν ήδη υποβληθεί σε αγωγή, δεν ήταν δυνατόν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Relenza σε αυτές τις ομάδες. Λόγω περιορισμένων και μη οριστικών στοιχείων, η αποτελεσματικότητα του Relenza στη πρόληψη της γρίπης σε νοσηλευτήρια δεν έχει αποδειχθεί.

Η αποτελεσματικότητα της ζαναμιβίρης στην αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών ≥ 65 ετών επίσης δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.1). Υπάρχουν πολύ σπάνιες αναφορές ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε Relenza, οι οποίοι εμφάνισαν βρογχόσπασμο και/ή μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας που είναι δυνατόν να ήταν οξείας και/ή σοβαρής μορφής. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς δεν είχαν ιστορικό πάθησης του αναπνευστικού. Όσοι ασθενείς εμφανίσουν τέτοιου είδους αντιδράσεις θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη Relenza και να απευθυνθούν αμέσως στο γιατρό τους.

Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα χρειάζεται προσεκτική

θεώρηση της σχέσης κινδύνου και αναμενόμενου οφέλους και το Relenza δεν πρέπει να χορηγείται αν δεν υπάρχει στενή ιατρική παρακολούθηση και δυνατότητα κατάλληλης ιατρικής υποστήριξης σε περίπτωση βρογχόσπασμου.

Σε ασθενείς με επίμονο άσθμα ή σοβαρή ΧΑΠ η αντιμετώπιση της υποκείμενης πάθησης πρέπει να βελτιστοποιείται κατά τη διάρκεια θεραπείας με Relenza.

Εάν η ζαναμιβίρη πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενή με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο βρογχόσπασμου με το Relenza και να έχει διαθέσιμο ένα βρογχοδιασταλτικό άμεσης δράσης. Ασθενείς που κάνουν τακτική βρογχοδιασταλτική αγωγή με εισπνοές πρέπει να ενημερώνονται να λαμβάνουν τα βρογχοδιασταλτικά τους πριν από το Relenza (βλέπε παράγραφο 4.2)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Το Relenza δεν αντικαθιστά τον αντιγριπικό εμβολιασμό και η χρήση του Relenza δεν πρέπει να επηρεάζει την εκτίμηση των ατόμων για τον ετήσιο εμβολιασμό. Η πρόληψη από την γρίπη διαρκεί μόνο όσο χορηγείται το Relenza. Το Relenza πρέπει να χρησιμοποιείται για την θεραπεία και πρόληψη της γρίπης μόνο όταν αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι κυκλοφορεί γρίπη στην κοινότητα.

Το Relenza είναι αποτελεσματικό μόνο έναντι νόσου που προκαλείται από ιούς της γρίπης. Δεν υπάρχει ένδειξη για αποτελεσματικότητα του Relenza σε οποιαδήποτε νόσο που προκαλείται από παράγοντες διαφορετικούς από τους ιούς της γρίπης.

Νευροψυχιατρικές καταστάσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια χορήγησης του Relenza, σε ασθενείς με γρίπη, ιδιαίτερα σε παιδιά και εφήβους. Επομένως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αλλαγές στη συμπεριφορά και τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για κάθε ασθενή (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ζαναμιβίρη δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του ορού και δεν μεταβολίζεται ούτε τροποποιείται στο ήπαρ. Κλινικά ουσιώδεις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα είναι απίθανες. Η χορήγηση ζαναμιβίρης επί 28 ημέρες δεν κατέστειλε την ανοσοποίηση με αντιγριπτικό εμβόλιο.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Η ασφάλεια του Relenza κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε αρουραίους και κουνέλια, έχει αποδειχθεί ότι η ζαναμιβίρη διέρχεται δια του πλακούντα. Η υψηλή δοσολογία σε αρουραίους ή κουνέλια δεν συσχετίστηκε με δυσμορφίες, ενώ αναφέρθηκαν μόνο μικρής σημασίας αλλοιώσεις. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος στον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Relenza δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά μόνον εφόσον τα προσδοκώμενα οφέλη για την μητέρα κρίνεται ότι υπερτερούν των ενδεχομένων κινδύνων για το έμβρυο.

Γαλουχία: Σε αρουραίους, έχει αποδειχθεί ότι η ζαναμιβίρη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για το μητρικό γάλα στον άνθρωπο.

Η χρήση της ζαναμιβίρης από γυναίκες που θηλάζουν δεν συνιστάται.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ζαναμιβίρη δεν έχει καμία, ή μόνο ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές για ασθενείς με ιστορικό πάθησης του αναπνευστικού (άσθμα, ΧΑΠ), και πολύ σπάνιες αναφορές για ασθενείς χωρίς ιστορικό πάθησης του αναπνευστικού οι οποίοι εμφάνισαν οξύ βρογχόσπασμο και/ή σοβαρή μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας μετά τη λήψη Relenza (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με την θεραπεία περιγράφονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: αλλεργικού τύπου αντιδράσεις περιλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου και του στοματοφαρυγγικού οιδήματος.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος, δύσπνοια, συσφιγκτικό αίσθημα ή σπασμός του φάρυγγα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες: εξάνθημα, κνίδωση

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Σπασμοί και ψυχιατρικές καταστάσεις όπως μειωμένο επίπεδο συνείδησης, μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψευδαισθήσεις και παραλήρημα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια χορήγησης του Relenza σε ασθενείς με γρίπη. Τα συμπτώματα κυρίως αναφέρθηκαν σε παιδιά και εφήβους. Σπασμοί και ψυχιατρικά συμπτώματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με γρίπη που δεν ελάμβαναν Relenza.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία από αμέλεια είναι απίθανη λόγω των υποχρεωτικών περιορισμών της φαρμακευτικής μορφής, της οδού χορήγησης και της περιορισμένης βιοδιαθεσιμότητας της ζαναμιβίρης από το στόμα (2 έως 3%).

Δόσεις ζαναμιβίρης μέχρι 64 mg/ημέρα (περίπου τριπλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης) έχουν χορηγηθεί με εισπνοή από το στόμα (μέσω νεφελοποιητή), χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου μέχρι 1200 mg/ημέρα για 5 ημέρες δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό, αναστολέας της νευραμινιδάσης

Κωδικός ATC : J05AH01

Μηχανισμός δράσης

Η ζαναμιβίρη είναι εκλεκτικός αναστολέας της νευραμινιδάσης, ενός επιφανειακού ενζύμου του ιού της γρίπης. In vitro αναστολή της νευραμινιδάσης παρατηρήθηκε με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ζαναμιβίρης (50% αναστολή με 0,64 έως 7,9 nM για στελέχη τύπου A και B). Η νευραμινιδάση του ιού υποβοηθά την απελευθέρωση νεοσχηματισμένων ιών από τα προσβεβλημένα κύτταρα και ενδέχεται να διευκολύνει την πρόσβαση του ιού μέσω της βλέννης προς τις κυτταρικές επιφάνειες του επιθηλίου, γεγονός που επιτρέπει την διασπορά της λοίμωξης από κύτταρο σε κύτταρο. Η αναστολή του ενζύμου εκφράζεται με δράση κατά της αναπαραγωγής στελεχών τύπου A και B, τόσο in vitro όσο και in vivo και αφορά όλους του γνωστούς υπότυπους νευραμινιδάσης σε στελέχη τύπου A.

Η δράση της ζαναμιβίρης είναι εξωκυτάρια. Περιορίζει την διασπορά των στελεχών τύπου A και B, μέσω αναστολής της απελευθέρωσης των λοιμογόνων σωματιδίων του ιού από τα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Η αναπαραγωγή του ιού της γρίπης συντελείται στα επιφανειακά επιθήλια του αναπνευστικού συστήματος. Η αποτελεσματικότητα της τοπικής χορήγησης ζαναμιβίρης στους συγκεκριμένους ιστούς έχει επιβεβαιωθεί με κλινικές μελέτες. Μέχρι σήμερα δεν έχουν ανιχνευθεί στελέχη του ιού με μειωμένη ευαισθησία στην ζαναμιβίρη, από την εξέταση δειγμάτων που ελήφθησαν πριν και μετά την θεραπεία από ασθενείς κλινικών μελετών

Κλινική εμπειρία

Θεραπεία της γρίπης

Το Relenza ανακουφίζει από τα συμπτώματα της γρίπης και περιορίζει την μέση διάρκεια τους κατά 1,5 ημέρες (γενικά από 1,0 - 2,5 ημέρες) σε ενήλικες, όπως αναλύεται στον πίνακα που ακολουθεί. Ο μέσος χρόνος ανακούφισης των συμπτωμάτων της γρίπης σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) και σε παιδιά ηλικίας 5-6 ετών δεν μειώθηκε σημαντικά. Η αποτελεσματικότητα του Relenza έχει αποδειχθεί σε κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες, εφόσον η θεραπεία αρχίζει εντός 48 ωρών και σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά εφόσον η θεραπεία αρχίζει εντός 36 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Για ασθενείς που εκδηλώνουν την νόσο χωρίς πυρετική κίνηση ($< 37,8^\circ \text{C}$) η θεραπευτική ωφέλεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

1. Έχουν διεξαχθεί έξι πολυκεντρικές, παράλληλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες ως προς placebo θεραπευτικές μελέτες φάσεως III (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 και NAI30009) με χορήγηση ζαναμιβίρης για την αντιμετώπιση της φυσικής λοίμωξης από ιό γρίπης με στελέχη A και B. Η μελέτη NAI30008 περιέλαβε μόνο ασθενείς με άσθμα (n=299), ΧΑΠ (n=87), ή άσθμα και ΧΑΠ (n=32), η μελέτη NAI30012 περιελάμβανε μόνο ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) ασθενείς (n=358) και η μελέτη NAI30009 (n=471) περιελάμβανε παιδιατρικούς ασθενείς (5-12 ετών). Ο αρχικός πληθυσμός στις έξι αυτές μελέτες αυτές συμπεριέλαβε 2942 ασθενείς, από τους οποίους οι 1490 έλαβαν 10 mg ζαναμιβίρης δύο φορές την ημέρα με εισπνοές από το στόμα. Το βασικό καταληκτικό σημείο ήταν το ίδιο και για τις έξι μελέτες φάσεως III, δηλαδή ο χρόνος που απαιτείται έως την ύφεση των κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων και σημείων της γρίπης. Και για τις έξι μελέτες φάσεως III, ως ύφεση ορίσθηκε η απουσία πυρετού δηλαδή $< 37,8^\circ \text{C}$ και βαθμός πυρεξίας "μηδέν" ("φυσιολογικό/καθόλου" για την NAI30012) και η κεφαλαλγία, μυαλγία, βήχας και

φαρυγγαλγία αναφερόμενα ως “καθόλου” (“φυσιολογικό/καθόλου” για την NAI30012), ή ήπια με διατήρηση του αποτελέσματος επί 24 ώρες.

Σύγκριση του διάμεσου χρόνου (ημέρες) έως την ύφεση των συμπτωμάτων της γρίπης: Πληθυσμός ασθενών θετικών στον ιό

Μελέτη	Placebo	Ζαναμιβίρη (εισπνοή 10 mg x 2)	Διαφορά (ημέρες)	(95% CI) Τιμή 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
Συνδυασμένη ανάλυση (NAIB3001, NAIA3002 και NAIB3002)	n=558 6,5	N=609 5,0	1,5	(1,0, 2,0) <0,001
Μελέτη άσθμα/ΧΑΠ				
NAI30008	n=153 7,0	N=160 5,5	1,5	(0,5, 3,25) 0,009
Μελέτη σε ηλικιωμένους				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 έως 3,25) 0,609
Παιδιατρική μελέτη				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5, 2,0) <0,001

Στον αρχικό πληθυσμό η διαφορά στον χρόνο ανακούφισης των συμπτωμάτων ήταν 1,0 ημέρα (95% CI: 0,5 έως 1,5) στη συνδυασμένη ανάλυση των NAIB3001, NAIA3002 και NAIB3002, 1,0 ημέρα (95% CI: 0,5 έως 1,5) στη μελέτη NAI30008, 1,0 ημέρα (95% CI –1,0 έως 3,0) στη μελέτη NAI30012 και 0,5 ημέρες (95% CI: 0 έως 1,5) στη μελέτη NAI30009. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για παιδιά υψηλού κινδύνου.

Σε μία συνδυασμένη ανάλυση ασθενών με γρίπη τύπου B (n=163) που περιελάμβανε 79 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ζαναμιβίρη, παρατηρήθηκε ένα θεραπευτικό όφελος 2,0 ημερών (95% CI: 0,50 έως 3,50)

Σε μία συνολική ανάλυση τριών μελετών φάσης III σε θετικούς στον ιό της γρίπης, κυρίως υγιείς ενήλικες η εμφάνιση επιπλοκών ήταν 152/558 (27%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 119/609 (20%) στην ομάδα ζαναμιβίρης (σχετικός κίνδυνος ζαναμιβίρης: εικονικού φαρμάκου 0,73 ; 95% CI 0,50 έως 0,90, p=0,004). Στην μελέτη NAI30008 που περιείχε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ η εμφάνιση επιπλοκών ήταν 56/160 (37%) σε θετικούς στον ιό της γρίπης της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και 52/160 (32%) σε θετικούς στον ιό της γρίπης της ομάδας της ζαναμιβίρης (σχετικός κίνδυνος ζαναμιβίρης: εικονικού φαρμάκου 0,89; 95% CI 0,65 έως 1,21, p=0,520). Στη μελέτη NAI30012 που περιελάμβανε ηλικιωμένους ασθενείς η συχνότητα επιπλοκών ήταν 46/114 (40%) σε θετικούς στον ιό της γρίπης της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και 39/120 (33%) σε θετικούς στον ιό της γρίπης της ομάδας της ζαναμιβίρης (σχετικός κίνδυνος ζαναμιβίρης: εικονικού φαρμάκου 0,80, 95% CI: 0,57 έως 1,13, p=0,256). Στην παιδιατρική μελέτη NAI30009 η συχνότητα των επιπλοκών ήταν 41/182 (23%) σε θετικούς στον ιό της γρίπης της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και 26/164 (16%) σε θετικούς στον ιό της γρίπης της ομάδας της ζαναμιβίρης (σχετικός κίνδυνος ζαναμιβίρης: εικονικού φαρμάκου 0,70, 95% CI: 0,45 έως 1,10, p=0,151).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με κυρίως ήπιο/μέτριο άσθμα

και/ή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ζαναμιβίρης και εικονικού φαρμάκου ως προς τον βίαια εκπνεόμενο όγκο σε ένα δευτερόλεπτο (FEV₁) ή την μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR) που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της θεραπείας.

Πρόληψη της γρίπης

Η αποτελεσματικότητα του Relenza στην πρόληψη της φυσικά εμφανιζόμενης γρίπης έχει δειχθεί σε δύο μελέτες προφύλαξης μετά από έκθεση σε οικιακό περιβάλλον και σε δύο μελέτες εποχιακής προφύλαξης κατά τη διάρκεια επιδημιών γρίπης στην κοινότητα. Ο κύριος στόχος σε αυτές τις μελέτες ήταν η συχνότητα εμφάνισης, συμπτωματικής, εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης, οριζόμενης ως παρουσία δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα: θερμοκρασία στόματος 37,8°C ή πυρετική κίνηση, βήχας, κεφαλαλγία, βραχνάδα και μυαλγία και εργαστηριακή επιβεβαίωση της γρίπης με καλλιέργεια, PCR, ή ορομετατροπή (οριζόμενη ως 4πλάσια αύξηση του τίτλου αντισωμάτων σε άτομο που αναρρώνει σε σχέση με την αρχική τιμή).

Προφύλαξη μετά από έκθεση

Δύο μελέτες αξιολόγησαν την προφύλαξη μετά από έκθεση ενός ατόμου αναφοράς σε οικιακό περιβάλλον. Εντός 1,5 ημέρας από την έναρξη των συμπτωμάτων σε ένα άτομο αναφοράς, κάθε νοικοκυριό (περιλαμβανομένων όλων των μελών της οικογένειας ηλικίας ≥5 ετών) τυχαιοποιήθηκε σε Relenza 10 mg μία φορά την ημέρα, ή εικονικό φάρμακο εισπνεόμενο μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες. Μόνο στην πρώτη μελέτη, κάθε άτομο αναφοράς τυχαιοποιήθηκε στην ίδια θεραπεία (Relenza ή εικονικό φάρμακο) όπως τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Σε αυτή τη μελέτη, η αναλογία οικογενειών με τουλάχιστον μια νέα περίπτωση συμπτωματικής γρίπης μειώθηκε από 19% (32 στις 168 οικογένειες) με το εικονικό φάρμακο, στο 4% (7 στις 169 οικογένειες) με το Relenza, (79% αποτελεσματικότητα προστασίας: 95% CI: 57% έως 89%, p<0.001). Στη δεύτερη μελέτη, τα άτομα αναφοράς δεν πήραν αγωγή και η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής γρίπης μειώθηκε από 19% (46 στις 242 οικογένειες) με το εικονικό φάρμακο, στο 4% (10 στις 245 οικογένειες) με το Relenza, (81% αποτελεσματικότητα προστασίας: 95% CI: 64% έως 90%, p<0,001). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στις υποομάδες με γρίπη τύπου Α ή Β. Σε αυτές τις μελέτες που περιέλαβαν συνολικά 2128 περιπτώσεις επαφής, 553 παιδιά ήταν ηλικίας 5-11 ετών, από τα οποία 123 παιδιά ήταν 5-6 ετών. Η συχνότητα συμπτωματικής εργαστηριακά τεκμηριωμένης γρίπης στην ηλικιακή ομάδα των 5 έως 6 ετών (εικονικό φάρμακο έναντι ζαναμιβίρης) ήταν 4/33 (12%) έναντι 1/28 (4%) στην πρώτη μελέτη και 4/26 (15%) έναντι 1/36 (3%) στη δεύτερη μελέτη, το οποίο δείχνει να είναι σύμφωνο με τις μεγαλύτερες ηλικιακές κατηγορίες. Ωστόσο καθώς οι μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για να τεκμηριώσουν προστατευτική αποτελεσματικότητα σε ξεχωριστές ηλικιακές κατηγορίες, δεν διεξήχθη επίσημη ανάλυση υποκατηγοριών

Εποχιακή προφύλαξη

Δύο μελέτες εποχιακής προφύλαξης αξιολόγησαν το Relenza 10 mg έναντι εικονικού φαρμάκου εισπνεόμενου μία φορά την ημέρα για 28 ημέρες κατά τη διάρκεια επιδημιών στην κοινότητα. Στην πρώτη μελέτη, η οποία περιελάμβανε μη εμβολιασθέντες αλλά κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες ηλικίας ≥ 18 ετών, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής γρίπης μειώθηκε από 6,1% (34 στους 554) με το εικονικό φάρμακο, σε 2,0% (11 στους 553) με το Relenza, (67% αποτελεσματικότητα προστασίας: 95% CI: 39% έως 83%, p<0,001). Η δεύτερη μελέτη, περιελάμβανε άτομα διαμένοντα στη κοινότητα ηλικίας ≥ 12 ετών υψηλού κινδύνου επιπλοκών από τη γρίπη, όπου 67% των συμμετεχόντων είχαν εμβολιαστεί την εποχή της μελέτης. Ως υψηλού κινδύνου ορίστηκαν τα άτομα ≥ 65 ετών και τα άτομα με χρόνιες διαταραχές του πνευμονολογικού και καρδιαγγειακού συστήματος, ή με σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή τη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής γρίπης μειώθηκε από 1.4% (23 στους 1.685) με το εικονικό φάρμακο, στο 0,2% (4 στους 1.678) με το Relenza, (83% αποτελεσματικότητα προστασίας: 95% CI: 56% έως 93%, p<0,001).

Λόγω περιορισμένων και μη οριστικών στοιχείων, η αποτελεσματικότητα του Relenza στη προφύλαξη από τη γρίπη σε νοσηλευτήρια δεν έχει τεκμηριωθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου για λήψη από το στόμα είναι χαμηλή (μέση τιμή 2%, ελάχιστη 1%, μέγιστη 5%). Αντίστοιχες μελέτες για εισπνοή από το στόμα δείχνουν ότι το 10 έως 20% της δόσης απορροφάται συστηματικά και η συγκεντρώνση ορού φθάνει στο μέγιστο σημείο γενικά σε 1 έως 2 ώρες. Η περιορισμένη απορρόφηση του φαρμάκου οδηγεί σε χαμηλές συστηματικές συγκεντρώσεις και συνεπώς η εισπνοή ζαναμιβίρης από το στόμα δεν συνεπάγεται ουσιαστική συστηματική έκθεση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τροποποίηση της κινητικής μετά από επανειλημμένες εισπνοές από το στόμα.

Κατανομή: Μετά από εισπνοή από το στόμα, η ζαναμιβίρη εναποτίθεται ευρύτατα και σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε όλο το αναπνευστικό σύστημα, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο το φάρμακο στην εστία της λοίμωξης από τον ιό της γρίπης. Μετά από μία δόση 10mg οι συγκεντρώσεις ζαναμιβίρης μετρήθηκαν σε προκλητά πτύελα. Συγκεντρώσεις ζαναμιβίρης 337 (εύρος 58-1593) και 52 (εύρος 17-286) φορές πάνω από την μέση IC_{50} της ιικής νευραμινιδάσης μετρήθηκαν στις 12 και 24 ώρες αντίστοιχα. Οι υψηλές συγκεντρώσεις της ζαναμιβίρης στο αναπνευστικό σύστημα έχουν ως αποτέλεσμα την άμεση έναρξη αναστολής της νευραμινιδάσης του ιού. Η βασική εστία άμεσης εναπόθεσης είναι ο ρινοφάρυγγας (78% κατά μέσο όρο), από όπου η ζαναμιβίρη απομακρύνεται ταχύτατα προς το γαστρεντερικό σύστημα. Η πρώιμη εναπόθεση στους πνεύμονες συνολικά κυμαίνεται μεταξύ 8 και 21%.

Μεταβολισμός: Έχει αποδειχθεί ότι η ζαναμιβίρη αποβάλλεται αυτούσια από τα νεφρά και δεν υπόκειται σε μεταβολισμό. In vitro μελέτες έδειξαν ότι η ζαναμιβίρη δεν επηρεάζει την δραστηριότητα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 στο ανθρώπινο ηπατικό μικροσωμιακό κλάσμα έναντι μίας σειράς πειραματικών υποστρωμάτων (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) και δεν επάγει την έκφραση του κυτοχρώματος P450 σε αρουραίους, πράγμα που υποδηλώνει ότι μεταβολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ζαναμιβίρης και άλλων φαρμάκων in vivo είναι απίθανες.

Αποβολή: Ο χρόνος ημιζωής της ζαναμιβίρης στον ορό μετά από εισπνοή από το στόμα κυμαίνεται μεταξύ 2,6 και 5,05 ωρών. Απομακρύνεται εξολοκλήρου ως αυτούσιο φάρμακο στα ούρα. Σύμφωνα με προσεγγιστικούς υπολογισμούς με βάση την κάθαρση δια των ούρων, ο ρυθμός συνολικής κάθαρσης κυμαίνεται μεταξύ 2,5 και 10,9 L/h. Εντός 24 ωρών, η αποβολή από τα νεφρά είναι πλήρης.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Η εισπνοή ζαναμιβίρης συνεπάγεται απορρόφηση του 10 έως 20% περίπου της εισπνεόμενης δόσης. Στα πλαίσια της δοκιμής της ζαναμιβίρης με μία ενδοφλέβια χορήγηση, έγινε δειγματοληψία από άτομα στην ομάδα της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας μετά από δόση 2 mg, που ισοδυναμεί με διπλάσια έως τετραπλάσια έκθεση, συγκριτικά με την αναμενόμενη για εισπνοή από το στόμα. Με το κανονικό δοσολογικό σχήμα (10 mg δύο φορές την ημέρα), η προβλεπόμενη έκθεση για την Ημέρα 5 είναι κατά 40 φορές χαμηλότερη σε σχέση με την έκθεση που αποδείχθηκε καλά ανεκτή από υγιή άτομα μετά από επανειλημμένη ενδοφλέβια χορήγηση. Με δεδομένη την σημασία των τοπικών συγκεντρώσεων, την χαμηλή συστηματική έκθεση και την αποδεδειγμένη ανοχή σε πολύ υψηλότερες εκθέσεις, δεν συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Η ζαναμιβίρη δεν μεταβολίζεται και συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για άτομα με ηπατική ανεπάρκεια.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Με την θεραπευτική ημερήσια δόση των 20 mg, η βιοδιαθεσιμότητα

είναι χαμηλή (10-20%) και συνεπώς δεν προκύπτει σημαντική συστηματική έκθεση των ασθενών στην ζαναμιβίρη. Ενδεχόμενη τροποποίηση της φαρμακοκινητικής ως συνάρτηση της ηλικίας είναι απίθανο να έχει κλινικές επιπτώσεις και επομένως δεν συνιστάται η τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Σε μία ανοικτή μελέτη μονής δόσης αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική της ζαναμιβίρης, σε 16 παιδιά ηλικίας 6 έως 12 ετών χρησιμοποιώντας τη φαρμακοτεχνική μορφή της εισπνεόμενης σκόνης (10mg) (συσκευή Diskhaler). Η συστηματική έκθεση ήταν παρόμοια με τα 10mg εισπνεόμενης σκόνης σε ενήλικες, αλλά η μεταβλητότητα ήταν μεγαλύτερη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και ποιο έντονη στα νεαρότερα παιδιά. Πέντε ασθενείς εξαιρέθηκαν λόγω μη ανιχνεύσιμων συγκεντρώσεων στον ορό σε όλα τα χρονικά σημεία ή σε 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης, υποδεικνύοντας ανεπαρκή παροχή φαρμάκου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Από τις μελέτες της τοξικότητας γενικά, δεν προκύπτουν ενδείξεις για σημαντική τοξικότητα της ζαναμιβίρης. Σε μελέτες μακροπρόθεσμης καρκινογόνου δράσης σε αρουραίους και ποντίκια, δεν διαπιστώθηκε γονιδοτοξικότητα και δεν παρατηρήθηκαν σχετικά κλινικά ευρήματα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Lactose monohydrate (η οποία περιέχει πρωτεΐνη γάλακτος)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

7 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η σκόνη εισπνοών Relenza είναι συσκευασμένη σε κυκλικό δίσκο με επικάλυψη αλουμινίου (Rotadisk), σε τέσσερις συμμετρικά τοποθετημένες πλαστικές θήκες. Για την χορήγηση των δόσεων (μία δόση αντιστοιχεί στο περιεχόμενο δύο θηκών) χρησιμοποιείται μία πλαστική συσκευή εισπνοών (Diskhaler) που ενεργοποιείται με την εισπνοή. Η συσκευή συμπεριλαμβάνεται στην συσκευασία.

Η συσκευασία περιέχει 1 ή 5 Rotadisks και 1 Diskhaler.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ο δίσκος με τις θήκες που περιέχουν την σκόνη προσαρμόζεται στην συσκευή εισπνοών (Diskhaler). Με την χρήση της συσκευής, οι θήκες διαρρηγνύονται και με μία βαθιά εισπνοή η σκόνη μεταφέρεται μέσα από το επιστόμιο στο αναπνευστικό σύστημα. Στην συσκευασία

περιέχονται λεπτομερείς οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος Σήματος
GlaxoGroup Ltd, Αγγλία
Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα
GlaxoSmithKline α.ε.β.ε
Λεωφ. Κηφισίας 266
15232 Χαλάνδρι
Αθήνα
Τηλ. 210 6882100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

30/8/1999

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ