

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Relenza, 5 mg/annuses, annustatud inhaleeritav pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kogus annustatud inhaleeritavat pulbrit (üks blister) sisaldab 5 mg zanamiviiri. Üks inhaleeritav annus (Diskhaler'i huulikust vabanev kogus) sisaldab 4,0 mg zanamiviiri.

INN. *Zanamivirum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

laktoosmonohüdraat (ligikaudu 20 mg, sisaldab piimavalku).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Annustatud inhaleeritav pulber. Valge või valkjast pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gripi ravi

A- ja B-tüüpi gripiviiruse poolt põhjustatud gripi ravi täiskasvanutel ja lastel (≥ 5 -aastased) gripipuhangu perioodil.

Gripi profülaktika

A- ja B-tüüpi gripiviiruse poolt põhjustatud gripi profülaktika täiskasvanutel ja lastel (≥ 5 -aastased) pärast kokkupuudet kliiniliselt diagnoositud haigusjuhuga perekonnas (vt lõik 5.1, 5...11-aastased lapsed). Erandjuhtudel (näiteks tsirkuleerivale gripiviirusele antigeenselt sobiv vaktsiin ei ole saadaval ja pandeemia korral) võib kaaluda A- ja B-tüüpi gripiviiruse poolt põhjustatud gripi sesoonset profülaktikat gripipuhangu ajal elanikkonnas.

Zanamiviir ei asenda gripivastast vaktsineerimist. Zanamiviiri sobivust gripi profülaktikaks tuleb hinnata individuaalselt, sõltuvalt olukorrast ja kaitset vajavast elanikkonnast.

Viirusevastaste ainete kasutamisel gripi raviks ning vältimiseks tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid, epidemioloogia varieeruvust ning haiguse mõju erinevates geograafilistes piirkondades ja patsiendirühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Inhaleeritavaid ravimeid, nt astma ravimid, tuleb manustada enne Relenza manustamist (vt lõik 4.4).

Gripi ravi

Raviga alustatakse niipea kui võimalik: täiskasvanutel 48 tunni jooksul, lastel 36 tunni jooksul sümptomite algusest.

Relenza't manustatakse eranditult sissehingamise teel, kasutades selleks spetsiaalset inhalaatorit (*Diskhaler*). Iga inhalatsiooniga kasutatakse üks blister. Soovitatav annus täiskasvanutel ja üle 5-aastastel lastel on kaks inhalatsiooni (2 x 5 mg) kaks korda ööpäevas viie päeva jooksul, päevane annus on 20 mg.

Gripi profülaktika

Kokkupuutejärgne profülaktika

Relenza soovitatav annus gripi profülaktikaks pärast lähikontakti nakatunud isikuga on kaks inhalatsiooni (2 x 5 mg) üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul. Ravi tuleb alustada niipea kui võimalik ja 36 tunni jooksul pärast kokkupuudet nakatunud isikuga.

Sesoonne profülaktika

Relenza soovitatav annus gripi profülaktikaks gripipuhangu ajal elanikkonnas on 2 inhalatsiooni (2 x 5 mg) üks kord ööpäevas kuni 28 päeva jooksul.

Neeru- või maksakahjustus

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Piimavalgu allergia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna raske astma või teiste krooniliste respiratoorsete haiguste, ebastabiilsete krooniliste haiguste või immuunpuudulikkusega patsientide ravikogemus on vähene (vt lõik 5.1), ei ole olnud võimalik näidata Relenza efektiivsust ja ohutust nendes gruppides. Zanamiviiri efektiivsus eakatel patsientidel (≥ 65 eluaasta) ei ole samuti kindlaks tehtud (vt lõik 5.1).

Üksikjuhtudel on gripi ravi saanud patsientidel tekkinud bronhospasm ja/või hingamisfunktsiooni halvenemine zanamiviiri manustamise järgselt, seejuures pole mõned nendest patsientidest eelnevalt respiratoorseid haigusi põdenud. Sellistel patsientidel tuleb ravi zanamiviiriga katkestada ning pöörduda koheselt arsti poole.

Vähese kogemuse tõttu peab raskekujulise astmaga patsientidel hoolikalt kaaluma riski ja oodatava kasu suhet ning Relenza't tohib manustada ainult hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes, kus käepärast on vajalikud esmaabivahendid bronhokonstriksiooni korral kasutamiseks. Püsiva astma või raske KOK'iga patsientidel tuleb Relenza manustamise ajal tagada optimaalne põhihaiguse ravi.

Astmat või kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust põdevatel patsientidel peab zanamiviiri kasutamisel olema käepärast kiiretoimeline bronhodilataator. Patsienti tuleb teavitada bronhospasmi võimalikust ohust Relenza kasutamisel. Patsientidel, kes saavad säilitusraviks bronhodilataatoreid, soovitatakse neid kasutada enne Relenza manustamist (vt lõik 4.2).

Zanamiviiri inhalatsioonipulbrit ei tohi valmistada ekstemporaalselt lahust nebulisaatorist või mehaanilise ventilatsiooni teel manustamiseks. On saadud teateid hospitaliseeritud gripihaigetest, kellele manustati zanamiviiri inhalatsioonipulbrit valmistatud lahust nebulisaatorist või mehaanilise ventilatsiooni teel, kaasa arvatud üks surmaga lõppenud juht, mille puhul kirjeldati, et selles ravimvormis sisalduv laktoos blokeeris seadme töö. Zanamiviiri inhalatsioonipulbrit peab manustama ainult selleks ettenähtud inhalaatorist (vt lõik 4.2).

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Relenza ei asenda gripivastast vaksineerimist ning Relenza kasutamine ei tohi mõjutada iga-aastast gripivastast vaksineerimist. Kaitse gripi eest on tagatud vaid senikaua, kui Relenza't manustatakse. Relenza't tuleks gripi raviks ja profülaktikaks kasutada vaid juhul, kui usaldusväärsed epidemioloogilised andmed näitavad gripipuhangut elanikkonnas.

Relenza on efektiivne ainult gripiviiruste poolt põhjustatud haiguse korral. Relenza efektiivsust ei ole tõestatud muude kui gripiviiruste poolt põhjustatud haiguste korral.

Gripiga patsientidel, eriti lastel ja noorukitel, on Relenza manustamise ajal täheldatud neuropsühhiaatrilisi nähte. Seetõttu peab patsiente käitumishäirete suhtes hoolikalt jälgima ja jätkuvast ravist tulenevat kasu ja riske peaks iga patsiendi puhul hoolikalt kaaluma (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik toime zanamiviirile

Zanamiviir eritub renaalse filtratsiooni teel. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised.

Zanamiviiri võimalik toime teistele ravimitele

Zanamiviir ei inhibeeri tsütokroom P450 (CYP) ensüüme CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Zanamiviir ei mõjuta ka renaalseid transportereid OAT1, 2, 3 ja 4, OCT1 ja 2, OCT2-A, OCT3 ning uraadi transporterit hURAT1.

Zanamiviir, mida manustati 28 päeva jooksul, ei mõjutanud immuunvastuse teket gripivaktsiini suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pärast inhalatsiooni teel manustamist on zanamiviiri süsteemne ekspositsioon madal, samas puuduvad andmed zanamiviiri platsenta läbimise kohta inimestel. Zanamiviiri kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Relenza kasutamist raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund on selline, et potentsiaalne kasu emale on oluliselt suurem kui võimalik oht lootele.

Imetamine

Pärast inhalatsiooni teel manustamist on zanamiviiri süsteemne ekspositsioon madal, samas puuduvad andmed zanamiviiri eritumise kohta rinnapiima. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Relenza-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita zanamiviiri kliiniliselt olulist toimet isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zanamiviir ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Harvadel juhtudel on Relenza kasutamise järgselt teatatud ägeda bronhospasmi ja/või raskekujulise hingamisfunktsiooni languse esinemisest varasemalt hingamisteede haigusi (astma, KOK) põdenud patsientidel ning väga harvadel juhtudel eelnevalt tervetel patsientidel (vt lõik 4.4).

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mida peetakse vähemalt võimalikult seotuks raviga, jagatuna kehasüsteemi, organiklassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Sagedust määratletakse kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: allergilist tüüpi reaktsioonid, sh suu-neeluruumi turse.

Harv: anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, näo turse.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: vasovagaalsete reaktsioonide taolisi reaktsioone on vahetult pärast zanamiviiri inhaleerimist kirjeldatud patsientidel, kellel esinevad gripinähud, nagu palavik ja dehüdratsioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt bronhospasm, hingeldus, kurgu pigistus või kitsenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve.

Aeg-ajalt: urtikaaria.

Harv: rasked nahareaktsioonid, sh multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs.

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired

Gripiga patsientidel on Relenza manustamise ajal täheldatud krampe ja psühhiaatrilisi häireid, nagu teadvuse hägustumine, ebatavaline käitumine, hallutsinatsioonid ja deliirium. Sümptomeid täheldati peamiselt lastel ja noorukitel. Krampe ja psühhiaatrilisi sümptomeid on samuti esinenud gripiga patsientidel, kes Relenza't ei manustanud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Inhaleeritava zanamiviiri üleannustamise korral kirjeldatud kliinilised nähud ja sümptomid on sarnased nendega, mida on täheldatud inhaleeritava zanamiviiri terapeutiliste annuste manustamisel, ja/või haigusnähtudega.

Ravi

Kuna zanamiviiril on väike molekulmass, madal seonduvus valkudega ja väike jaotusruumala, on see eemaldatav hemodialüüsi teel. Edasine ravi peab toimuma vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistuskeskuse soovitudele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Viirusvastased ained, neuraminidaasi inhibiitorid;
ATC-kood: J05AH01

Toimemehhanism

Zanamiviir on tugevatoimeline ja selektiivne gripiviiruse pinnaensüümi neuraminidaasi inhibiitor. Neuraminidaasi inhibeerimine *in vitro* esineb zanamiviiri väga madalatel kontsentratsioonidel (50% inhibeerimine 0.64nM...7.9nM juures gripiviiruse A- ja B-tüübi vastu). Viiruse neuraminidaas aitab vastmoodustunud viirusosakestel vabaneda infitseeritud rakkudest ning võib soodustada viiruse tungimist läbi lima epiteelirakkude pinnale, et infitseerida teisi rakke. Selle ensüümi inhibeerimine peegeldub nii *in vitro* kui *in vivo* toimes gripiviiruse A- ja B-tüübi replikatsiooni vastu ning see hõlmab gripiviiruse A-tüübi kõiki teadaolevaid neuraminidaasi alavorme.

Zanamiviir toimib ekstratsellulaarselt. Ta vähendab nii gripiviiruse A- kui B-tüübi paljunemist, pärssides virionide vabanemist hingamisteede epiteelirakkudest. Gripiviiruse replikatsioon piirdub hingamisteede pindmise epiteeliga. Zanamiviiri lokaalse manustamise efektiivsus on kinnitust leidnud kliinilistes uuringutes.

Resistentsus

Resistentsus tekib zanamiviiri ravi ajal harva. Vähenenud tundlikkust zanamiviiri suhtes seostatakse mutatsioonidega, mis põhjustavad aminohappelisi muutusi viiruse neuraminidaasis või viiruse hemaglutiniinis või mõlemas. Zanamiviiri suhtes vähenenud tundlikkust põhjustavad neuraminidaasi asendused on tekkinud zanamiviiri ravi ajal inimeste viirustes ja zoonootilise potentsiaaliga viirustes: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Neuraminidaasi asendus Q136K (A/H1N1 ja A/H3N2) põhjustab resistentsuse kõrget taset zanamiviiri suhtes, kuid selekteerub adaptatsiooni käigus rakukultuuriga ja mitte ravi ajal.

Nende viiruste vähenenud tundlikkuse kliiniline mõju on teadmata ja spetsiifiliste asenduste mõju viiruse tundlikkusele zanamiviiri suhtes võib olla sõltuv viiruse tüvest.

Ristresistentsus

Ristresistentsust zanamiviiri ja oseltamiviiri või peramiviiri vahel on täheldatud neuraminidaasi inhibitsiooni testides. Mitu neuraminidaasi aminohappelist asendust, mis tekivad ravi ajal oseltamiviiri või peramiviiriga, põhjustavad vähenenud tundlikkust zanamiviiri suhtes. Zanamiviiri ja teiste neuraminidaasi inhibiitorite suhtes vähenenud tundlikkusega seotud asenduste kliiniline mõju on varieeruv ja võib olla sõltuv viiruse tüvest.

H275Y asendus on kõige sagedamini esinev neuraminidaasi resistentsusmutatsioon ja see on seotud vähenenud tundlikkusega peramiviiri ja oseltamiviiri suhtes. See asendus ei puuduta zanamiviiri, seetõttu säilib H275Y asendusega viiruste täielik tundlikkus zanamiviiri suhtes.

Kliiniline kogemus

Gripi ravi

Relenza leevendab gripi sümptomeid ja vähendab haigusnähtude kestvust 1,5 päeva (1,0...2,5 päeva) täiskasvanutel (vt alltoodud tabel). Gripisümptomite keskmine leevendumise aeg ei olnud eakatel patsientidel (≥ 65 -aastastel) ja 5...6-aastastel lastel märkimisväärselt langenud.

Relenza efektiivsust on demonstreeritud muus osas tervetel isikutel manustatuna 48 tunni jooksul esmaste sümptomite tekkest ja muus osas tervetel lastel manustatuna 36 tunni jooksul esmaste sümptomite tekkest. Ravimi manustamisel palavikuvabale patsiendile (temperatuur $< 37,8^{\circ}\text{C}$) ei ole eeliseid ravitulemusi osas.

On viidud läbi kuus III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelsete gruppidega mitmekeskuselise uuringut (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 ja NAI30009), milles on uuritud looduslikul teel leviva A- ja B-tüüpi gripiviiruse poolt põhjustatud gripi ravi zanamiviiriga.

Uuringu NAI30008 uuritavaks populatsiooniks olid astmaga (n=399), kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) (n=87) või astma ja KOK patsiendid (n=32). Uuringu NAI30012 uuritavaks populatsiooniks olid üle 65-aastased patsiendid (n=358) ja uuringus NAI30009 5- kuni 12-aastased patsiendid (n=471). Kuue uuringu peale kokku kavatseti ravida populatsiooni suurusega 2942 patsienti, kellest 1490-le manustati suukaudselt 10 mg zanamiviiri päevas. Kõigi kuue III faasi uuringu põhieesmärk oli sama, s.o. kliiniliste gripisümptomite leevendumise aeg. Kõigi kuue III faasi uuringu leevendumise aeg oli defineeritud kui mitte palaviku (temperatuur <37,8°C) ja palavikulisuse puudumine (sama kui normaalne/puuduv uuringus NAI30012), peavalu, lihasvalu, kõha ja kurguvalu puudumine (sama kui normaalne/puuduv uuringus NAI30012) või nimetatud sümptomite väga kergekujuline esinemine vähem kui 24 tunni jooksul.

Gripisümptomite keskmise leevendumise aja (päevades) võrdlus laboratoorselt kinnitatud gripiga patsientidel:

Uuring	Platseebo	Zanamiviir 10mg inhalatsioon kaks korda päevas	Erinevus päevades	(95% usaldusintervall) tõenäosus
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
NAIB3001, NAIA3002, ja NAIB3002 kombineeritud analüüs	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Astma/KOK* uuring				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Eakate uuring				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0...3,25) 0,609
Laste uuring				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) <0,001

*krooniline obstruktiivne kopsuhaigus

NAIB3001, NAIA3002 ja NAIB3002 kombineeritud analüüs näitas, et plaanitavalt ravi saaval populatsioonil erines haigusnähtude leevendumise aeg 1,0 päeva (95% usaldusintervall; 0,5...1,5). Uuringus NAI30008 oli erinevus 1,0 päeva (95% usaldusintervall; 0...2), uuringus NAI30012 1,0 päeva (95% usaldusintervall; -1,0...3,0) ja uuringus NAI30009 0,5 päeva (95% usaldusintervall; 0...1,5). Kõrge riskiga laste andmed on piiratud.

B-tüüpi gripiviiruse poolt põhjustatud gripiga patsientide (n=163) (k.a 79 zanamiviiriga ravitud patsienti) kombineeritud analüüs näitas ravimisel 2,0 päevast eelist (95% usaldusintervall; 0,50...3,50).

Kolme III faasi uuringu summeeruv analüüs näitas, et muus osas tervetel grippi põdevatel täiskasvanutel oli tüsistuste esinemissagedus platseebogrupis 152/558 (27%) ja zanamiviirigrupis 119/609 (20%) (suhteline risk 0,73; 95% usaldusintervall; 0,59...0,90, p=0,004).

Uuringus NAI30008, kus uuritavaks populatsiooniks oli astma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendid, oli komplikatsioonide esinemissagedus platseebogrupis 56/153 (37%) ja zanamiviirigrupis 52/160 (33%) (suhteline risk 0,89; 95% usaldusintervall; 0,65...1,21, p=0,520).

Uuringus NAI30012, kus uuritavaks populatsiooniks oli eakad patsiendid, oli komplikatsioonide esinemissagedus platseebogrupis 46/114 (40%) ja zanamiviirigrupis 39/120 (33%) (suhteline risk 0,80, 95% usaldusintervall; 0,57...1,13, p=0,256). Laste uuringus NAI30009 oli tüsistuste esinemissagedus 41/182 (23%) gripi diagnoosiga platseebot saanud isikutel ja 26/164 (16%) gripi diagnoosiga zanamiviiri saanud lastel (suhteline risk zanamiviir:platseebo 0,70; 95% usaldusvahemik: 0,45...1,10, p=0,151).

Platseebokontrolliga uuringus, kus uuritavaks populatsiooniks oli peamiselt kerge või mõõduka astma ja/või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendid, ei esinenud zanamiviirigrupis kliiniliselt olulist erinevust ravi ajal või ravi järgselt mõõdetud forsseeritud väljahingamismahu (FEV1) või ekspiratoorse tippvoolu (PEF) osas võrreldes platseebogrupiga.

Gripi profülaktika

Kahes kodukontaktide ja kahes gripipuhangu hooaja profülaktilises uuringus tõestati Relenza efektiivsus loodusliku gripiviiruse profülaktikas. Uuringute esmaseks tulemusnäitajaks oli laboratoorselt kinnitatud sümptomaatiliste gripijuhtude esinemissagedus, defineeritud kui kahe või rohkema haigusnähu esinemine (oraalselt mõõdetud temperatuur 37,8 C või palavikus, köha, peavalu, kurguvalu, lihasvalu) ning kulturaalselt, PCR meetodil või serokonversiooniga kinnitatud gripiviirus (defineeritud kui neljakordne tõus spetsiifiliste antikehade tiitris võrreldes algväärtustega).

Kokkupuutejärgne profülaktika

Kahes uuringus on hinnatud esmasjuhu põhiselt gripiviirusega kokkupuute järgset kodukontaktide profülaktika efektiivsust. 1,5 päeva jooksul pärast sümptomite avaldumist randomiseeriti iga kodukontakt (kaasa arvatud kõik üle 5-aastased perekonna liikmed) kahte uuringugruppi: Relenza 10 mg üks kord päevas 10 päeva jooksul või platseebo üks kord päevas 10 päeva jooksul. Esimeses uuringus randomiseeriti esmasjuhud samadesse gruppidesse (zanamiviirigrupp või platseebogrupp) kui teised kodukontaktid. Uuringus vähenes vähemalt ühe sümptomaatilise juhuga kodukontaktide hulk 19%-lt platseebogrupi patsientidel (168-st kodukontaktist 32) 4%-ni zanamiviirigrupi patsientidel (169-st kodukontaktist 7) (Relenza kaitseefektiivsus 79%, 95% usaldusvahemik: 57...89%, p<0,001). Teises uuringus ei ravitud esmasjuhte ning sümptomaatiliste juhtude esinemissagedus vähenes 19%-lt platseebogrupi patsientidel (242-st kodukontaktist 46) 4%-ni zanamiviirigrupi patsientidel (245-st kodukontaktist 10) (Relenza kaitseefektiivsus 81%, 95% usaldusvahemik: 64...90%, p<0,001). Uuringu tulemused olid sarnased A- ja B-tüüpi gripiviiruse poolt põhjustatud gripi korral. Nendes uuringutes, kus osales kokku 2128 kontaktset, olid 553 last vanuses 5...11 aastat, nendest 123 5...6-aastased. Sümptomaatilise laboratoorselt diagnoositud gripi esinemissagedus 5...6-aastaste grupis (platseebo vs zanamiviir) oli 4/33 (12%) vs 1/28 (4%) esimeses uuringus ning 4/26 (15%) vs 1/36 (3%) teises uuringus, mis tundub olevat kooskõlas vanemate vanuserühmadega. Ent kuna uuringutel ei olnud võimsust, et kindlaks määrata kaitseefektiivsus üksikutes vanuserühmades, ei ole nõuetekohast alagrupi analüüsi läbi viidud.

Sesoonne profülaktika

Kahes gripi hooaja profülaktikauuringus võrreldi gripipuhangute ajal 10 mg inhaleeritava Relenza ja inhaleeritava platseebo efektiivsust. Uuritavaid ravimeid manustati üks kord päevas 28 päeva jooksul. Esimeses uuringus, kus osalesid vaksineerimata, muidu terved täiskasvanud vanuses ≥ 18 eluaasta, vähenes sümptomaatiliste juhtude esinemissagedus 6,1%-lt platseebogrupi patsientidel (554-st 34) 2,0%-ni zanamiviirigrupi patsientidel (553-st 11) (Relenza kaitseefektiivsus 67%, 95%

usaldusvahemik: 39...83%, $p < 0,001$). Teises uuringus osalesid ühiselamus elavad isikud vanuses ≥ 12 eluaasta, kellel oli kõrge risk gripi tüsistuste tekkeks ning kellest 67% olid uuringu hooajal saanud vaktsiini. Kõrget riski defineeriti kui vanust ≥ 65 eluaasta ning krooniliste kopsu- või kardiovaskulaarsete haiguste või suhkurtõvega isikuid. Selles uuringus vähenes sümptomaatilise gripi esinemissagedus 1,4%-lt (1685-st 23) platseebo puhul 0,2%-ni (1678-st 4) Relenza't saanud isikutel (kaitseefektiivsus 83%; 95% usaldusvahemik: 56...93%, $p < 0,001$).

Piiratud ja mittelõplike andmete tõttu ei ole kindlaks tehtud Relenza gripi profülaktikaks kasutamise efektiivsust hooldekodudes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine. Farmakokineetilised uuringud inimestel on näidanud, et ravimi absoluutne suukaudne bioaadavus on madal (keskmiselt 2%). Sarnased uuringud inhaleeritud zanamiviiri kohta näitavad, et ligikaudu 4...17% annusest imendub süsteemselt, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub üldiselt 1...2 tunni jooksul. Ravimi vähese imendumise tagajärjeks on madalad kontsentratsioonid vereplasmas ning seetõttu on inhaleeritud zanamiviiri süsteemne toime ebaoluline. Puuduvad tõendid kineetika muutumise kohta pärast ravimi korduvat manustamist sissehingamise teel.

Jaotumine. Zanamiviir ei seonu valkudega ($< 10\%$). Zanamiviiri jaotusruumala täiskasvanutel on ligikaudu 16 l, mis vastab ligikaudu ekstratsellulaarse vedeliku mahule. Pärast suukaudset inhalatsiooni jääb zanamiviir kõrgetes kontsentratsioonides laialdaselt hingamisteedesse püsima.

Biotransformatsioon. Zanamiviiri ei metaboliseerita ja ta eritub muutumatul kujul neerude kaudu.

Eritumine. Zanamiviiri poolväärtusaeg seerumis pärast sissehingamist on 2,6...5,05 tundi. Ravim eritub täielikult renaalse filtratsiooni teel. Totaalne kliirens on 2,5...10,9 l/h. Ravim eritub neerude kaudu 24 tunni jooksul.

Neerukahjustusega patsiendid. Inhaleeritava zanamiviiri bioaadavus on 4...17%. Raske neerukahjustusega isikutelt, kes osalesid IV zanamiviiri annuse uuringus, võeti pärast 2 mg või kahe- või neljakordse inhalatsiooni saadava annuse manustamist vereproov. Tavalise annustamisskeemi (10 mg kaks korda päevas) rakendamisel oli ravimi eeldatav kontsentratsioon viiendal päeval 40 korda madalam kui pärast korduvat intravenoosset manustamist tervete isikute poolt talutav kontsentratsioon. Arvestades lokaalselt saavutatava kontsentratsiooni olulisust, vähest süsteemset imendumist ja suurte annuste head taluvust, ei ole annuste kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid. Zanamiviiri ei metaboliseerita, seetõttu võib maksakahjustusega patsientidele manustada tavalisi soovitatavaid annuseid.

Eakad patsiendid. Terapeutilise annuse (20 mg/ööpäevas) manustamisel on bioaadavus madal (4...17%) ja selle tulemusena puudub ravimil oluline süsteemne toime. Farmakokineetilised muutused, mis võivad olla seotud vanusega, on ebatõenäolised ja seetõttu võib eakatele patsientidele manustada tavalisi soovitatavaid annuseid.

Lapsed. Avatud ühekordse annuse uuringus hinnati 10 mg inhaleeritavat pulbrilist ravimvormi (Diskhaler) kasutades zanamiviiri farmakokineetikat 16 lapsel vanuses 6 kuni 12 aastat. Lastel oli 10 mg inhaleeritava pulbri manustamise järgselt ravimi süsteemne toime samasugune nagu täiskasvanutel. Kuigi väärtused varieerusid kõigis vanusegruppides, väljendusid muutused kõige tugevamini kõige nooremas vanusegrupis. Uuringust arvati välja 5 patsienti, kellel ravimi kontsentratsioon seerumis ei olnud määratav igal ajahetkel või 1,5 h pärast annuse manustamist, viidates ravimi ebaadekvaatsele manustamisele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Zanamiviiri manustamisel loomkatsetes ei ilmnenud kliiniliselt olulisi toimeid. Zanamiviir ei olnud genotoksiline ning rottide ja hiirtega läbiviidud pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes puudus ravimil kartsinogeenne toime.

Zanamiviiri intravenoosse manustamise järgselt tiinetele rottidele või küülikutele või nende loodetele annustes kuni 90 mg/kg ööpäevas ei täheldatud ravimiga seotud vääraarenguid, emaslooma mürgistust ega embrüotoksilisust. Zanamiviiri subkutaanse manustamise järgselt rottide embrüo/loote arengu lisauuringus täheldati erinevate väikeste skeleti- ja siseelundite vääraarengute ja mutatsioonide esinemissageduse suurenemist järglastel, kes said suurimat annust 80 mg/kg kolm korda ööpäevas (240 mg/kg ööpäevas; ööpäevane koguanus); enamik neist jäid loomaliigil varem täheldatud esinemissageduse piiridesse. AUC mõõtmiste põhjal oli 80 mg/kg annuse (240 mg/kg ööpäevas) manustamisel ravimi ekspositsioon ligikaudu 1000 korda suurem inimesel kliinilise inhaleeritava annuse manustamisel saavutatavast ekspositsioonist. Rottidega teostatud peri- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud järglastel kliiniliselt olulisi arenguhäireid.

Zanamiviiri intravenoossed annused kuni 90 mg/kg ööpäevas ei avaldanud toimet fertiilsusele ega ravitud või järgmise põlvkonna isaste ja emaste rottide reproduktiivsele funktsioonile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat (sisaldab piimavalku).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

10 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Relenza inhaleeritav pulber on pakendatud ümmargusse alumiiniumist fooliumkettasse (Rotadisk), mis koosneb neljast korrapäraselt paigutatud ravimipesast. Annuste manustamiseks fooliumkettast (kaks ravimidoosi moodustavad ühe annuse) kasutatakse pakendis olevat plastikust inhalaatorit (Diskhaler).

Pakend sisaldab 1 või 5 fooliumketast ja Diskhaler'it.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Inhalaatorisse (Diskhaler) asetatakse inhaleeritava pulbri annuseid sisaldav disk. Inhalaatori kasutamisel ravimipesad purustatakse ning inhalatsioonipulber manustatakse huuliku kaudu sügava sissehingamisega hingamisteedesse. Üksikasjaliku kasutusjuhendi leiate pakendist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

280499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.08.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2021