

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RELENZA Rotadisk 5 mg inhalasyon için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her inhalasyonda;
Zanamivir (INN).....5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir).....25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnfluenza tedavisi:

Zanamivir yetişkinlerde ve çocuklarda (5 yaşında veya daha büyük) influenza A ve B'nin her ikisinin de tedavisinde endikedir.

Profilaksi:

Zanamivir yetişkinlerde ve çocuklarda (5 yaşında veya daha büyük) influenza A ve B'nin her ikisinin de profilaksisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnfluenza tedavisi:

Önerilen zanamivir dozu, günlük toplam 20 mg doz inhale edilmesini sağlayacak şekilde beş gün boyunca, günde iki kez ikişer inhalasyondur (2x5 mg).

Maksimum faydanın sağlanabilmesi için, tedaviye, belirtiler görülmeye başladıktan sonra mümkün olduğu kadar çabuk (yetişkinlerde tercihen iki gün; çocuklarda 36 saat içinde) başlanmalıdır.

Profilaksi:

Önerilen zanamivir dozu günlük toplam 10 mg doz inhale edilmesini sağlayacak şekilde 10 gün boyunca günde 1 kez iki inhalasyondur (2x5 mg). Eğer maruz kalma riski periyodu on günden daha uzun sürecekse uygulama süresi bir 28 güne kadar uzatılabilir.

Tam doz profilaksi tedavisi reçete edildiği gibi tamamlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Zanamivir, verilen Diskhaler cihazı kullanılarak sadece oral inhalasyon yolu ile solunum yoluna uygulanır.

Zanamivir ile aynı zamanda hızlı etkili bronkodilatörler gibi inhale ilaçları almaları programlanan hastalarda, bu ilacın zanamivirden önce uygulanması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Doz modifikasyonu inhale zanamivir için gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Doz modifikasyonu inhale zanamivir için gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Doz modifikasyonu inhale zanamivir için gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Doz modifikasyonu inhale zanamivir için gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Zanamivire veya bölüm 6.1 'de listelenmiş maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şiddetli astım veya başka kronik solunum hastalıkları olan, tedavi edilmiş olan stabil olmayan kronik hastalıkları veya immün yetmezliği olan hastaların (bkz. Bölüm 5.1). sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu gruplarda RELENZA'nın etkililik ve güvenliliğinin kanıtlanması mümkün olmamıştır. Sınırlı ve kesin olmayan veriler nedeniyle, huzur evi ortamında gribin önlenmesinde RELENZA'nın etkililiği kanıtlanmamıştır. ≥ 65 yaşındaki yaşlı hastaların tedavisinde zanamivirin etkililiği de kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

İnfluenza enfeksiyonuna solunum yollarındaki aşırı yanıt verme artışı eşlik edebilir. İnfluenza tedavisi gören ve bazılarının geçmişinde solunum hastalığı hikayesi bulunmayan hastalarda çok nadir olarak inhale zanamivir kullanımını takiben bronkospazm ve/veya solunum fonksiyonlarında azalma bildirilmiştir. Böyle hastalar zanamivir almayı kesmeli ve medikal

değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Solunum hastalığı olan hastalar inhale zanamivir alırken hızlı etkili bir bronkodilatörü hazır bulundurmalıdır (*bkz.* Bölüm 4.2).

Sınırlı deneyim nedeniyle, şiddetli astımı olan hastalarda beklenen faydaya göre riskin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir ve bronkokonstriksiyon olması durumunda yakın tıbbi takip ve uygun klinik imkanlar sağlanmadığı sürece RELENZA uygulanmamalıdır. Persistan astımı veya şiddetli KOAH'ı olan hastalarda, altta yatan hastalığın yönetimi RELENZA tedavisi esnasında optimize edilmelidir.

Zanamivir inhalasyon tozu nebulizatör veya mekanik ventilasyon ile uygulama için önceden hazırlık gerektirmeyen solüsyon içinde hazırlanmamalıdır. Zanamivir inhalasyon tozu ile hazırlanmış solüsyonu nebulizatör veya mekanik ventilasyon ile alan influenza hastalarında hastaneye yatma durumu rapor edilmiş, bir de ölüm vakası yaşanmıştır. Bu vakada formülasyondaki laktozun ekipmanın asli işlevini engellediği rapor edilmiştir. Zanamivir inhalasyon tozu sadece kendi cihazı ile uygulanmalıdır (*bkz.* Bölüm 4.2.).

RELENZA grip aşısının yerini tutmaz ve RELENZA kullanımı kişilerin yıllık aşılama için değerlendirilmesini etkilememelidir. Gripe karşı koruma, RELENZA uygulandığı sürece devam eder. RELENZA, ancak güvenilir epidemiyolojik verilerin gripin toplum içinde dolaştığını göstermesi durumunda grip tedavisi ve önlenmesi için kullanılmalıdır.

RELENZA sadece grip virüslerinin neden olduğu hastalığa karşı etkilidir. RELENZA'nın grip virüsleri dışındaki ajanlardan kaynaklanan herhangi bir hastalığa karşı etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

İnfluenza, çeşitli nörolojik ve davranışsal semptomlarla ilgili olabilir. Üç post-marketing raporda (çoğunlukla Japonya'dan ve çocuk hastalarda), influenzası olan ve zanamivir alan hastalarda, nöbet, deliryum, halüsinasyonlar ve normal olmayan davranışlar bildirilmiştir. Bu olaylar genellikle hastalığın erken dönemlerinde gözlenmiştir ve sıklıkla ani başlangıç ve hızla sakinleşme şeklindedir. Zanamivirin bu olaylara katkısı tespit edilmemiştir. Eğer nöropsikiyatrik semptomlar varsa, tedavinin devam ettirilmesinde her bir hasta için yararların ve risklerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Zanamivir proteinlere bağlanmaz ve karaciğer tarafından metabolize edilmez ya da değişikliğe uğramaz. Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olası değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Zanamivirin gebelik sırasında güvenli kullanımı tespit edilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RELENZA gerekli olmadıkça (anneye olacak yararı fetüse muhtemel riskinden üstün gelmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde yapılan reproduksiyon çalışmaları zanamivirin plasentayı geçtiğini göstermiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda zanamivir uygulamasını takiben teratojenite, fertilité bozukluğu veya klinik olarak anlamlı perinatal veya postnatal gelişim bozukluğu ile ilgili herhangi bir kanıt rastlanmamıştır. Bununla birlikte insanda plasental geçiş konusunda bilgi yoktur.

Zanamivir özellikle ilk trimesterde hastaya sağlayacağı olası yararı fetüse olan olası riskinden fazla değilse gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda zanamivirin süt ile atıldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte anne sütüne geçmesiyle ilgili veri bulunmamaktadır.

Deneyimler sınırlı olduğundan hastaya sağlayacağı olası yararı fetüse olan olası riskinden fazla değilse emziren annelerde zanamivir kullanılmamalıdır. Laktasyon döneminde kullanılması önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RELENZA'nın araç ve makine kullanım becerisi üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

RELENZA kullanımından sonra akut bronkospazm ve/veya solunum fonksiyonunda ciddi düşüş görülen, geçmiş solunum hastalığı (astım, KOAH) öyküsü olan hastalardan seyrek ve böyle bir öyküsü olmayan hastalardan çok seyrek bildirimler alınmıştır.

Tedaviyle en azından ilişkili olma olasılığı olan advers olaylar aşağıda listelenmiştir.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$
Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$
Yaygın olmayan ≥ 1.000 ve $< 1/100$
Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$
Çok seyrek $\leq 1/10.000$.
Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Orofarinkste ödem dahil alerjik tipte reaksiyonlar.
Seyrek: Anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar, yüzde ödem

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Zanamivir inhalasyonundan kısa bir süre sonra hastalarda ateş ve dehidrasyon gibi influenza semptomlarına eşlik eden vaso-vagal benzeri reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronkospazm, dispne, boğazda gerginlik ve konstrikسیون.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Ürtiker
Seyrek: Eritema multiformeyi de içeren ciddi deri reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Psikiyatrik hastalıkları

Grip hastalarında RELENZA uygulaması sırasında konvülsiyonlar ve bilinç düzeyinde baskılanma, anormal davranış, halüsinasyonlar ve sayıklama gibi psikiyatrik olaylar bildirilmiştir. Bu semptomlar temelde çocuklarda ve adölesanlarda bildirilmiştir. Konvülsiyonlar ve psikiyatrik semptomlar RELENZA kullanmayan grip hastalarında da bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve Belirtiler

İnhale zanamivirin sunum şeklinin fiziksel sınırlamaları, uygulama yolu ve oral biyoyararlanımının zayıf oluşu (%2-3) nedeniyle yanlışlıkla aşırı dozda alınması olası değildir. Zanamivirin araştırmayla ilgili (laktöz içermeyen) 64 mg/gün'e kadar olan dozlarının (tavsiye edilen günlük dozun yaklaşık 3 katı) oral inhalasyon şeklinde uygulanmasıyla (nebülizer ile) yan etki görülmemiştir. Klinik çalışmalarda, beş gün boyunca 1200 mg/gün'e kadar i.v. yolla yapılan sistemik uygulamada da yan etki görülmemiştir.

Tedavi

Zanamivir düşük molekül ağırlığına, düşük protein bağlama ve düşük dağılım hacmine sahip

olduğu için hemodiyaliz ile uzaklaştırılması beklenir. Bu sebeple, semptomatik doz aşımı durumunda çözüm olarak değerlendirilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiviral, nöraminidaz inhibitörleri
ATC Kodu: J05AH01

Etki Mekanizması

Zanamivir, influenza virüsünün yüzey enzimi olan nöraminidazın güçlü ve yüksek derecede seçici bir inhibitörüdür. Nöraminidaz inhibisyonu, *in vitro* olarak çok düşük zanamivir konsantrasyonlarında gerçekleşmiştir (influenza A ve B suşlarına karşı 0.64 nM – 7.9 nM’de %50 inhibisyon). Viral nöraminidaz, enfekte hücrelerden yeni oluşan virüs parçalarının ayrılmasına yardım eder ve viral enfeksiyonun diğer hücrelere geçmesini sağlayacak şekilde virüsün mukustan epitel hücre yüzeylerine girişini kolaylaştırabilir. Bu enzimin inhibisyonu influenza A ve B virüs replikasyonuna karşı *in vitro* ve *in vivo* aktivite şeklinde kendini gösterir ve influenza A virüslerinin bilinen tüm nöraminidaz alt tiplerini kapsar.

Zanamivir, etkisini hücre dışında gösterir. Bulaşıcı influenza virionlarının solunum sistemi epitel hücrelerinden salıverilmesini inhibe ederek hem influenza A hem de B virüslerinin üremesini azaltır. İnfluenza viral replikasyonu solunum sisteminin yüzeyel epiteliyle sınırlanır. Zanamivirin bu bölgeye topikal uygulamadaki etkinliği klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Klinik çalışma verileri, akut influenza enfeksiyonunun zanamivirle tedavisinin, plaseboyla kıyaslandığında, zanamivire duyarlılıkta saptanabilir bir azalma gelişmeksizin solunum sisteminden virüs geçişinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

In vitro olarak oluşturulmuş zanamivire dirençli ve oseltamivire dirençli influenza virüsleri arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Klinik kullanım esnasında çapraz direnç ortaya çıkma riskini değerlendirmek üzere herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Klinik çalışmalar

İnfluenza tedavisi

RELENZA, aşağıda yer alan tabloda detaylı olarak açıklandığı üzere, yetişkinlerde influenza semptomlarını hafifletir ve bu semptomların ortalama süresini 1.5 gün (aralık: 1.0 – 2.5 gün) azaltır. Yaşlı gönüllüler (≥ 65 yaş) ve 5-6 yaşındaki çocuklarda influenza semptomlarının hafiflemesine kadar geçen medyan sürede anlamlı bir azalma olmamıştır. RELENZA’nın etkinliği, semptomlar ortaya çıktıktan sonra, tedaviye 48 saat içinde başladığı zaman sağlıklı yetişkinlerde ve tedaviye 36 saat içinde başladığı zaman sağlıklı çocuklarda kanıtlanmıştır. Ateşsiz hastalığı olan hastalarda tedavi faydası belgelenmemiştir ($<37.8^{\circ}\text{C}$).

1. Doğal yollardan edinilen influenza A ve B’nin tedavisi için zanamivirle altı adet önemli Faz III, randomize, plasebo-kontrollü, paralel-gruplu, çok merkezli tedavi çalışması (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 ve NAI30009) gerçekleştirilmiştir. Çalışma

NAI30008'e sadece astımlı (n=399), KOAH'lı (n=87) veya astım ve KOAH'lı hastalar (n=32); çalışma NAI30012'ye sadece yaşlı (≥ 65 yaş) hastalar (n=358) ve çalışma NAI30009'a (n=471) 5-12 yaş arası pediatrik hastalar alınmıştır. Bu altı çalışmadaki Tedavi Amaçlı popülasyonun 2942 hastadan oluştuğu görülmüş olup, bu hastaların 1490'ı oral inhalasyon yoluyla b.i.d. 10 mg zanamivir almıştır. Birincil sonlanım noktasının (yani klinik olarak anlamlı influenza belirti ve semptomların hafiflemesine kadar geçen süre) altı Faz III çalışmanın tümü için aynı olduğu belirlenmiştir. Altı faz III çalışmanın tümünde, hafifleme, ateş olmaması (yani $<37.8^{\circ}\text{C}$), yüksek ateş skorunun "yoktur" (NAI30012'deki normal/yoktur ile aynı) olması ve baş ağrısı, miyalji, öksürük ve boğaz ağrısının "yoktur" veya "hafif" olarak kaydedilmesi (NAI30012'de normal/yoktur ile aynı) ve bu durumun 24 saat boyunca devam etmesi olarak tanımlanmıştır.

*İnfluenza Semptomlarının Hafiflemesine Kadar Geçen Medyan Süre (Gün) Karşılaştırması:
İnfluenza Pozitif Popülasyon*

Çalışma	Plasebo	Zanamivir 10 mg inhale günde iki defa	Gün Olarak Fark	(%95 CI) p-değeri
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
Birleştirilmiş NAIB3001, NAIA3002, ve NAIB3002 analizi	n=558 6.5	n=609 5.0	1.5	(1.0, 2.0) <0.001
Astım/KOAH çalışması				
NAI30008	n=153 7.0	n=160 5.5	1.5	(0.5, 3.25) 0.009
Yaşlılar üzerinde yapılan çalışma				
NAI30012	n=114 7.5	n=120 7.25	0.25	(-2.0 ila 3.25) 0.609
Pediatrik hastalar üzerinde yapılan çalışma				
NAI30009	n=182 5.0	n=164 4.0	1.0	(0.5, 2.0) <0.001

Tedavi Amaçlı (ITT) popülasyonda, semptomların hafiflemesine kadar geçen süre açısından görülen fark, NAIB3001, NAIA3002 ve NAIB3002'ye yönelik birleştirilmiş analizde 1.0 gün (%95 CI: 0.5 ila 1.5), çalışma NAI30008'de 1.0 gün (%95 CI: 0 ila 2), çalışma NAI30012'de 1.0 gün (%95 CI – 1.0 ila 3.0) ve çalışma NAI30009'da 0.5 gün (%95 CI: 0 ila 1.5) olarak belirlenmiştir. Yüksek risk altındaki çocuklar için sınırlı veriler mevcuttur.

Zanamivirle tedavi edilen 79 hasta dahil olmak üzere influenza B'li hastalara yönelik bir birleştirilmiş analizde, 2.0 günlük tedavi faydası gözlenmiştir (%95 CI: 0.50 ila 3.50).

İnfluenza pozitif, ağırlıklı olarak sağlıklı yetişkinler üzerinde yapılan 3 faz III çalışmaya yönelik birleştirilmiş analizde, komplikasyon insidansı plasebo alan hastalarda 152/558 (%27) ve zanamivir alan hastalarda 119/609 (%20) olarak belirlenmiştir (rölatif risk zanamivir: plasebo 0.73; %95 CI 0.59 ila 0.90, p = 0.004). Astımlı ve KOAH'lı hastaların alındığı çalışma NAI30008'de, komplikasyon insidansı plasebo alan influenza pozitif hastalarda 56/153 (%37) ve zanamivir alan influenza pozitif hastalarda 52/160 (%33) olarak belirlenmiştir (rölatif risk zanamivir: plasebo 0.89; %95 CI: 0.65 ila 1.21, p = 0.520). Astımlı ve KOAH'lı hastaların alındığı çalışma NAI30012'de, komplikasyon insidansı plasebo alan influenza pozitif hastalarda 46/114 (%40) ve zanamivir alan influenza pozitif hastalarda 39/120 (%33) olarak belirlenmiştir (rölatif risk zanamivir: plasebo 0.80; %95 CI: 0.57 ila 1.13, p = 0.520). Pediatrik hastalar üzerinde yapılan çalışma NAI30009'da, komplikasyon insidansı plasebo alan influenza pozitif hastalarda 41/182 (%23) ve zanamivir alan influenza pozitif hastalarda 26/164 (%16) olarak belirlenmiştir (rölatif risk zanamivir: plasebo 0.70; %95 CI: 0.45 ila 1.10, p = 0.151).

Ağırlıklı olarak hafif/orta şiddetli astımı ve/veya Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan hastalarda gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir çalışmada, tedavi esnasında veya tedaviden sonra ölçülen bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) veya pik ekspiratuar akım hızı (PEFR) açısından zanamivirle plasebo arasında klinik olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir.

İnflenzanın önlenmesi

RELENZA'nın kendiliğinden ortaya çıkan influenza hastalığının önlenmesindeki etkililiği, aileler üzerinde yapılan iki maruziyet sonrası profilaksi çalışması ve toplum içinde görülen influenza salgınları esnasında yapılan iki mevsimsel profilaksi çalışmasında kanıtlanmıştır. Bu çalışmalardaki birincil etkililik sonlanım noktası, semptomatik ve laboratuvar tarafından doğrulanmış influenzanın insidansı olup, aşağıdaki semptomlardan iki veya daha fazlasının varlığı (ağızdan alınan 37.8°C ateş veya yüksek ateş, öksürük, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve miyalji) ve laboratuvarda kültür, PCR veya serokonversiyonla (başlangıca kıyasla nekahat dönemi antikor titresinde 4 kat artış olarak tanımlanır) doğrulanmış influenza olarak tanımlanmaktadır.

Maruziyet sonrası profilaksi

İki çalışmada bir indeks vakadaki aile bireylerinde maruziyet sonrası profilaksi değerlendirilmiştir. Bir indeks vakada semptomlar ortaya çıktıktan sonra 1.5 gün içinde, her aile (≥5 yaşındaki tüm aile bireyleri dahil) 10 gün boyunca günde bir defa inhale RELENZA 10 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Sadece birinci çalışmada, her bir indeks vaka, diğer aile bireyleriyle aynı tedaviye (RELENZA veya plasebo) randomize edilmiştir. Bu çalışmada, en az bir adet yeni semptomatik influenza vakası olan ailelerin oranı, plaseboyla %19'dan (168 ailenin 32'si) RELENZA ile %4'e (169 ailenin 7'si) düşmüştür (%79 koruma etkililiği; %95 CI: %57 ila %89, p<0.001). İkinci çalışmada, indeks vakaları tedavi edilmemiştir ve semptomatik influenza insidansı, plaseboyla %19'dan (242 ailenin 46'sı) RELENZA ile %4'e

(245 ailenin 10'u) düşmüştür (%81 koruma etkililiği; %95 CI: %64 ila %90, p<0.01). Sonuçların influenza A veya B'li alt gruplarda benzer olduğu belirlenmiştir. Toplam 2128 kişinin alındığı bu çalışmalarda, 553 çocuğun 5-11 yaş arasında olduğu ve bunlar arasından 123 çocuğun 5-6 yaşında olduğu belirlenmiştir. 5-6 yaş grubunda laboratuvar testleriyle doğrulanmış semptomatik influenza insidansı (zanamivir karşı plasebo), birinci çalışmada 1/28'e (%4) karşı 4/33 (%12) ve ikinci çalışmada 1/36'ya (%3) karşı 4/26 (%15) olarak belirlenmiş olup, bu sonuçların daha büyük yaş kategorileriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak, çalışmalar her bir yaş kategorisindeki koruma etkililiğini gösterecek güçte olmadığı için, resmi bir alt grup analizi yapılmamıştır.

Mevsimsel Profilaksi

İki mevsimsel profilaksi çalışmasında toplum içinde görülen salgınlar esnasında 28 gün boyunca günde bir defa alınan RELENZA 10 mg ve plasebo değerlendirilmiştir. Aşılınmamış, ≥18 yaşındaki sağlıklı yetişkinlerin alındığı birinci çalışmada, semptomatik influenza insidansı, plaseboyla %6.1'den (34/554) RELENZA ile %2.0'a (11/553) düşmüştür (%67 koruma etkililiği; %95 CI: %39 ila %83, p<0.001). İkinci çalışmaya influenzaya bağlı komplikasyon riskinin yüksek olduğu, toplum içinde yaşayan ≥12 yaşındaki gönüllüler alınmış ve katılımcıların %67'sine çalışma sezonunda aşı uygulanmıştır. Yüksek risk, ≥65 yaşındaki gönüllüler ve akciğer veya kardiyovasküler sistem bozuklukları gibi kronik hastalıkları veya diyabeti olan gönüllüler olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, semptomatik influenza insidansı plasebo ile %1.4'ten (23/1685) RELENZA ile %0.2'ye (4/1678) düşmüştür (%83 koruma etkililiği; %95 CI: %56 ila %93, p<0.001).

Sınırlı ve kesin olmayan veriler nedeniyle, huzur evi ortamında gripin önlenmesinde RELENZA'nın etkililiği kanıtlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsandaki farmakokinetik çalışmalarda mutlak oral solüsyondaki zanamivirin biyoyararlılığı düşük (ortalama (min, maks.) % 2 (%1, %5)) bulunmuştur. Oral olarak inhale edilen zanamivir ile yapılan benzer çalışmalarda, serum konsantrasyonunun 1-2 saat içinde doruk noktasına ulaşacak şekilde dozun yaklaşık % 10-20'sinin sistemik dolaşıma geçtiği saptanmıştır. İlacın emiliminin zayıf olması sistemik konsantrasyonunun düşük olmasına neden olur, bu yüzden de oral inhalasyon sonrası zanamivir sistemik olarak önemli bir oranda alınmamış olunur. Tekrarlayan oral inhalasyon şeklindeki uygulamadan sonra, kinetiğinde bir değişiklik olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Dağılım:

Zanamivir plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (< %10). Yetişkinlerde zanamivirin dağılım hacmi yaklaşık 16L'dir bu da yaklaşık hücre dışı su hacmi kadardır.

Oral inhalasyonu takiben zanamivir solunum sisteminde yoğun konsantrasyonlarda depolanır, böylece ilaç influenza enfeksiyonu olan bölgelere dağılabilir. 10 mg'lık tek doz uygulamayı takiben influenza virus replikasyonunun en yoğun olduğu yer olan hava yolları epitelindeki zanamivir konsantrasyonu ölçülmüştür. 12 ve 24. saatlerde zanamivir konsantrasyonu

sırasıyla ortalama viral nöraminidaz IC₅₀'nin 337 (58-1593 arası) ve 52 (17-286 arası) katı olarak ölçülmüştür. Zanamivirin solunum sisteminde yüksek konsantrasyonda bulunması, viral nöraminidazın inhibisyonunun hızlı başlaması ile sonuçlanacaktır. Majör birincil birikme alanı orofarinks olup (ortalama %78), zanamivir buradan hızlı bir şekilde elimine edilerek sindirim sistemine gönderilir. Her iki akciğerdeki erken birikim oranının %8 ila %21 arasında değiştiği görülmüştür.

Biyotransformasyon:

Zanamivirin metabolize olmadan değişmemiş halde böbreklerden atıldığı ve metabolize olmadığı gösterilmiştir. *In vitro* çalışmalar, zanamivirin insan hepatik mikrozomlarında sitokrom P450 izoenzimlerinin (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) çeşitli prob substratlarının aktivitesini etkilemediği ve sıçanlarda sitokrom P450 ekspresyonunu indüklediği kanıtlanmış olup, bu durum zanamivir ve diğer ilaçlar arasında metabolik etkileşimlerin *in vivo* olarak mümkün olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Zanamivirin oral inhalasyon yoluyla uygulama sonrasındaki serum yarılanma ömrü 2.6 ila 5.05 saat arasında değişmektedir. Tamamı idrarla değişmeden atılmaktadır. Toplam klerens, idrar klerensiyle tahmin edildiği üzere 2.5 ila 10.9 L/saat arasında değişmektedir. Renal eliminasyon 24 saat içinde tamamlanır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

İnhale zanamivir için günlük 20 mg'lık tedavi dozlarında biyoyararlanım düşük olduğundan (%10-20) hastalarda zanamivir için sistemik maruz kalma anlamlı düzeyde değildir. Farmakokinetiğinde yaşa bağlı klinik anlam taşıyabilecek bir değişikliğin olması olası değildir ve doz değişikliği önerilmez.

Pediyatrik hastalar:

Açık etiketli tek doz bir çalışmada, zanamivirin farmakokinetiği, 6-12 yaş arası kuru toz (10 mg) inhalasyon formülasyonu (Diskhaleler cihazı) kullanan pediyatrik gönüllülerde değerlendirilmiştir. Sistemik maruziyetin yetişkinlerde 10 mg inhale tozla benzer olduğu belirlenmiş, ancak değişkenliğin tüm yaş gruplarında yüksek olduğu ve en küçük çocuklarda daha belirgin olduğu görülmüştür. Beş hasta, tüm zaman noktalarında veya dozdan 1.5 saat sonra tespit edilemeyen serum konsantrasyonları nedeniyle çalışma dışı bırakılmış olup, bu durum ilaç dağılımının yetersiz olduğunu göstermektedir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

İnhale zanamivir için günlük tedavi edici doz olan 20 mg'ın biyoyararlanımı düşüktür (%10-20) ve bu yüzden de zanamivir için sistemik maruz kalma anlamlı düzeyde değildir. Zanamivirin güvenlik sınırlarının genişliği göz önüne alındığında, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda maruz kalmada muhtemel artış sorun oluşturmaz ve inhale zanamivir için doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Zanamivir metabolize olmaz bu bakımdan karaciğer bozukluğu olan hastalarda olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlar üzerinde yapılan toksikoloji çalışmalarında zanamivir uygulaması herhangi bir klinik etki ile ilişkili bulunmamıştır. Zanamivir genotoksik değildir ve sıçanlar ile fareler üzerinde yapılan uzun süreli karsinogenite çalışmalarında karsinogenik potansiyeli ile ilgili kanıt görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

84 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

RELENZA 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RELENZA, her birinde 5 mg zanamivir ve 20 mg laktoz bulunan düzenli dağılmış 4 blister içeren dairesel folyo diskten (ROTADİSK) oluşur. Diskhaller ilacın uygulanması için temin edilmektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanma talimatı

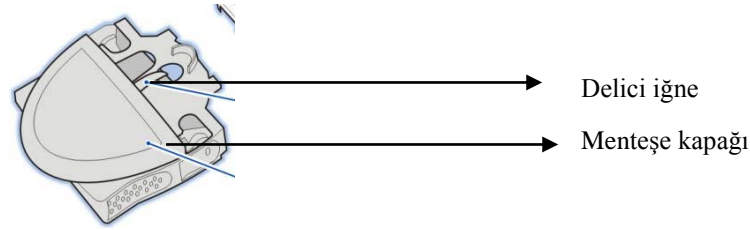
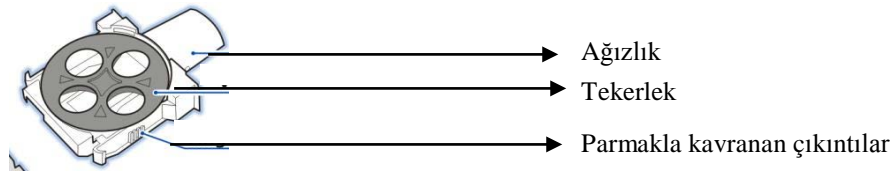
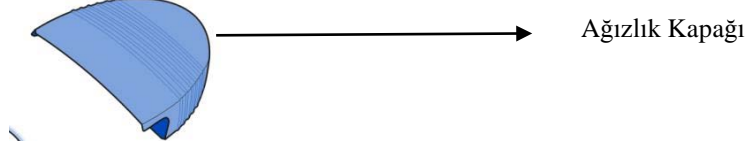
Toz haldeki ilaç, ağızdan akciğerlere nefesle birlikte çekilir. Diskhaller cihazına ayrı ayrı blisterlerin içinde ilaç bulunan bir disk yerleştirilir ve alet çalıştırıldığında bir blister açılır. Daha ayrıntılı kullanım talimatları için her ambalaj içinde bulunan, hastalar için hazırlanan kullanma talimatına bakınız.

Hastalar için hazırlanan kullanma talimatları

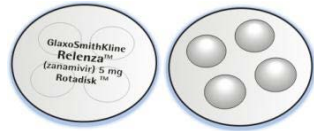
İlk dozu uygulamadan önce bu talimatı dikkatlice okuyunuz. Eğer DİSKHALER’in nasıl kullanacağınızdan hala emin değilseniz, talimatları sizinle birlikte gözden geçirmesi için eczacınıza danışınız.

Diskhaler üç kısımdan oluşur:

Talimatı adım adım gözden geçirinceye kadar ROTADİSK'i parçalarına ayırmayın.



ROTADİSK, DİSKHALER'in içine konmaya uygundur.



ROTADİSK, DİSKHALER tekerleğinin üzerine konmaya uygundur.

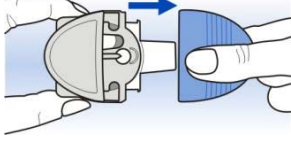
ROTADİSK 4 blisterden oluşur. Her blister toz şeklindeki RELENZA'dan bir doz içerir.

Önemli:

- ROTADİSK'in herhangi bir blisterini, DİSKHALER'e koymadan önce delmeyiniz.
- Dozlar arasında DİSKHALER'deki bir ROTADİSK'i saklayabilirsiniz, fakat dozu inhale etme öncesine kadar blisteri delmeyiniz.
- DİSKHALER'i temiz muhafaza ediniz. Kullandıktan sonra ağızlığı kağıt bir mendille siliniz ve kullanım aralarında mavi ağızlık kapağı yerine kapatınız.

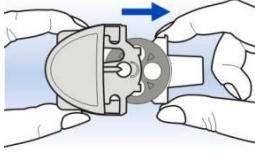
RELENZA DİSKHALER’i kullanmak için basamaklar

1. Ağızlığın kapağını çıkarınız,

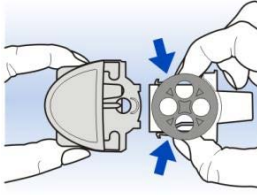


İç ve dış kısımlarının temiz olduğundan emin olunuz.

2. Beyaz tablanın köşelerinden tutunuz ve tablanın kenarlarındaki tüm plastik çıkıntılar görülünceye kadar hafifçe dışarı çekiniz.

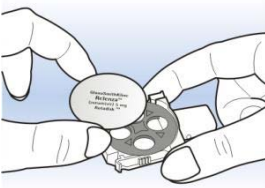


3. Baş ve işaret parmağınızı bu çıkıntıların üzerine yerleştiriniz, içeri doğru bastırınız ve tablayı ana gövdeden dışarı doğru çekiniz.



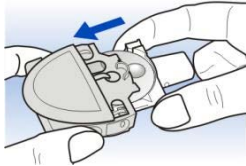
Beyaz gövde kolayca dışarı çekilecektir.

4. Yeni bir RELENZA ROTADİSKİ koyu renkli tekerleğin üzerine yerleştiriniz.



Blisterin yazılı kısmının yukarıda, yüzünün ise aşağı gelecek şekilde yerleştiğinden emin olun. Blisterler tekerlekteki boşluklara tam olarak yerleşir.

5. Tablayı iterek ana gövdenin içine tam olarak sokunuz.

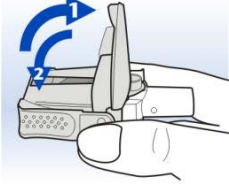


RELENZA’ı hemen inhale etmeye hazır değilseniz, mavi ağızlık kapağını takın.

İnhalasyon için :

Dozu inhale etmeden hemen önceye kadar bu işlemi yapmayınız.

6. DİSKHALER'i yatay olarak tutunuz



Kapağı kalkabileceği kadar yukarı doğru kaldırın, kalkacaktır.

Kapak tamamen dikey konuma gelmelidir. Blisterin başından sonuna kadar delindiğinden emin olun.

Kapağı geriye doğru itin (kapatın)

DİSKHALER'niz şu anda kullanıma hazırdır. Dozu inhale edene kadar yatay pozisyonunu koruyunuz.

İlacın inhale edilmesi:

7. DİSKHALER'e ağızınızın içinde değilken basmayınız. Nefesinizi rahatça verebildiğiniz kadar veriniz, DİSKHALER'i ağız hizanıza kadar kaldırınız. DİSKHALER'in içine üflemezsiniz.



DİSKHALER'i yatay tutunuz.

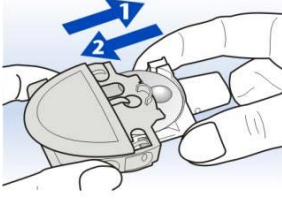
Ağızlığı dişlerinizin arasına alınız. Dudaklarınızı ağızlığın çevresini saracak şekilde sıkıca kapatınız.

Ağızlığı ısırmayınız. Ağızlığın yanındaki hava deliklerini kapatmayınız. Ağızlığınızdan devamlı ve derin nefes alın. Nefesinizi bir süre tutun. DİSKHALER'i ağızınızdan uzaklaştırın.

Nefesinizi rahatça tutabildiğiniz kadar tutun.

Bir sonraki blisteri hazırlamak (dozunuzun ikinci bölümü):

8. Beyaz tablayı çekebildiğiniz kadar çekiniz (tamamen çıkarmayınız), daha sonra tekrar geri itiniz.



Bir sonraki blister görünene kadar, tekerleđi çeviriniz.

Yeniden inhalasyon yapmanız gerektiğinde, dolu blisteri delici iğnenin altındaki pozisyonuna getiriniz.

Yeniden 6. ve 7. basamaklardaki gibi ilacı inhale ediniz.

9. Bütün dozu inhale ettikten sonra (normal olarak iki blister):

Ağızlığı kağıt bir mendille temizleyin ve mavi ağızlık kapağınız yerine takın. DİSKHALER'i temiz tutmanız önemlidir.

ROTADİSK'in yenilenmesi:

10. Dört blisterin hepsi tamamiyle boşaldığında, ROTADİSK'i DİSKHALER'den çıkarınız ve yeni bir tane yerleştiriniz, 1-5 basamaklarda anlatıldığı şekilde hareket ediniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Tel. No : 212 – 339 44 00

Faks No : 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

112/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 04.04.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 04.04.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ