

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Relenza 5 mg pulbere unidoză de inhalat

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză de pulbere de inhalat (alveolă) conține 5 mg zanamivir. Fiecare doză de inhalat eliberată (cantitatea care părăsește dispozitivul bucal al Diskhaler) conține 4 mg zanamivir.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat (aproximativ 20 mg care conțin proteină din lapte)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat.

Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### *Tratamentul gripei*

Relenza este indicată pentru tratamentul gripei cu virus gripal de tip A și B la adulți și copii ( $\geq 5$  ani), care prezintă simptome tipice de gripă, când virusul gripal circulă în comunitate.

##### *Prevenția gripei*

Relenza este indicată pentru prevenția post expunere la virusul gripal de tip A și B pentru adulți și copii ( $\geq 5$  ani), în urma contactului cu un caz de gripă diagnosticat clinic în cadrul familiei, (vezi pct. 5.1 pentru copiii cu vârste cuprinse între 5-11 ani). În circumstanțe deosebite, Relenza poate fi utilizată pentru prevenția sezonieră când virusul gripal de tip A și B circulă în comunitate (de exemplu, în cazul nepotrivirii între tulpinile virale circulante și cele din vaccin și în caz de pandemie).

Relenza nu este un substituent al vaccinării antigripale. Utilizarea corespunzătoare a Relenza pentru prevenția gripei trebuie determinată de la caz la caz, în funcție de circumstanțele și de populația ce necesită protecție.

Utilizarea antiviralelor pentru tratamentul și prevenția gripei trebuie stabilită pe baza recomandărilor oficiale, luând în considerare variabilitatea epidemiologică, impactul bolii în diferite arii geografice și diferitele categorii de pacienți.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Medicamentele cu administrare inhalatorie, ca de exemplu medicația antiastmatică va fi administrată înainte de administrarea zanamivir (vezi pct.4.4).

### **Tratamentul gripei**

Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil, în primele 48 de ore de la debutul simptomelor pentru adulți și în primele 36 de ore de la debutul simptomelor pentru copii.

Relenza se administrează inhalator, numai prin inhalatii pe cale orală, prin intermediul dispozitivului Diskhaler inclus. Se va utiliza o singură alveolă pentru fiecare inhalatie.

Doza recomandată de Relenza pentru tratamentul gripei, la adulți și copiii cu vârsta de 5 ani sau mai mare, este de 2 inhalatii (2 x 5 mg), de două ori pe zi, timp de 5 zile; doza zilnică inhalată este de 20 mg zanamivir.

### **Prevenția gripei**

#### Prevenție post-expunere

După contactul cu un caz de gripă diagnosticat clinic, doza recomandată de Relenza este de 2 inhalatii (2 x 5 mg) o dată pe zi, timp de zece zile. Tratamentul trebuie început cât mai curând posibil, în primele 36 de ore de la contactul cu persoana infectată.

#### Prevenție sezonieră

În perioadele în care virusul gripal circulă în comunitate, doza recomandată de Relenza pentru prevenția gripei este de 2 inhalatii (2 x 5 mg) o dată pe zi, timp de până la 28 de zile.

*Insuficiență renală sau hepatică:* Nu este necesară modificarea dozelor (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici :* Nu este necesară modificarea dozelor (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Din cauza numărului limitat de pacienți cu astm bronșic sever sau cu alte boli respiratorii cronice, pacienți cu boli cronice instabile sau pacienți imunodeprimați(vezi pct.5.1) care au fost tratați, siguranța și eficacitatea Relenza nu au putut fi demonstrate la acest grup. Din cauza datelor limitate și neconcludente existente, eficacitatea Relenza în prevenția gripei la pacienții instituționalizați nu a fost demonstrată. De asemenea, eficacitatea zanamivir în tratamentul pacienților cu vârsta  $\geq 65$  ani nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

Au existat rapoartări foarte rare cu privire la pacienții tratați cu Relenza care au prezentat bronhospasm și/sau diminuarea funcției respiratorii care poate fi acută și/sau gravă. Unii dintre acești pacienți nu au avut boli respiratorii în antecedente. Orice pacient care prezintă astfel de reacții adverse, trebuie să întrerupă administrarea de Relenza și să fie evaluat medical.

Din cauza experienței limitate, pacienții cu astm bronșic sever necesită o analiză atentă a riscului în relație cu beneficiul așteptat și Relenza nu trebuie administrată decât dacă sunt disponibile supraveghere medicală și facilități clinice adecvate în cazul apariției bronhoconstricției. La pacienții cu astm bronșic persistent sau BPOC sever, gestionarea afecțiunilor preexistente trebuie să fie optimizată în timpul tratamentului cu Relenza.

Dacă zanamivir se consideră ca fiind adecvat pentru pacienții cu astm sau boală cronică obstructivă pulmonară, pacienții trebuie informați cu privire la riscul potențial de bronhospasm al tratamentului cu Relenza și trebuie să aibă la dispoziție un bronhodilatator cu acțiune rapidă. Pacienții în tratament de întreținere cu bronhodilatatoare inhalatorii trebuie sfătuiți să își utilizeze bronhodilatatorul înainte de a lua Relenza (vezi pct. 4.2).

Zanamivir pulbere de inhalat nu trebuie preparat într-o soluție extempore pentru administrare prin nebulizator sau ventilație mecanică. Au fost raportate cazuri de pacienți spitalizați cu gripă care au primit zanamivir pulbere de inhalat în soluție, administrată în nebulizator sau prin ventilație mecanică,

incluzând un caz de deces în care s-a raportat că lactoza în această formulare a blocat buna funcționare a echipamentului. Zanamivir pulbere de inhalație trebuie administrat doar cu ajutorul dispozitivului furnizat (vezi pct. 4.2)

Relenza conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Relenza nu este un substituent al vaccinării antigripale și utilizarea Relenza nu trebuie să afecteze evaluarea persoanelor în vederea vaccinării antigripale anuale. Protecția împotriva gripei persistă numai pe perioada administrării Relenza. Relenza trebuie utilizată pentru tratamentul și prevenția gripei numai atunci când date epidemiologice corecte indică faptul că virusul gripal circulă în comunitate.

Zanamivirul este eficace numai împotriva bolii determinate de virusurile gripale. Nu există dovezi de eficacitate a Relenza împotriva altor boli determinate de agenți patogeni, alții decât virusurile gripale.

Au fost raportate evenimente neuropsihice în timpul administrării Relenza la pacienți cu gripă, în special la copii și adolescenți. De aceea, pacienții trebuie atent monitorizați pentru tulburările de comportament, iar riscurile și beneficiile continuării tratamentului trebuie atent evaluate pentru fiecare pacient (vezi pct. 4.8).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Zanamivir nu se leagă de proteinele plasmatică și nu este metabolizat sau modificat la nivel hepatic. Este puțin probabilă apariția unor interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Zanamivir, în cazul administrării timp de 28 de zile, nu a suprimat răspunsul imun determinat de vaccinul antigripal.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

*Sarcină:* Nu a fost stabilită siguranța utilizării Relenza în timpul sarcinii.

La șobolani și iepuri s-a demonstrat că zanamivir traversează bariera placentară. Doze crescute de zanamivir nu au fost asociate cu malformații la șobolani sau iepuri, fiind raportate numai alterări minore. Riscul potențial pentru om rămâne necunoscut. Relenza nu se va administra în timpul sarcinii decât dacă beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial la făt.

*Alăptare:* La șobolani, studiile au demonstrat că zanamivir este excretat în laptele matern. La om, nu sunt informații cu privire la excreția zanamivir în laptele matern.

Nu este recomandată utilizarea zanamivir la mamele care alăptează.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Zanamivir nu prezintă influență, sau prezintă influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

După administrarea Relenza, au existat raportări rare de bronhospasm și/sau diminuare gravă a funcției respiratorii la pacienți cu antecedente personale de boli respiratorii (astm bronșic, BPOC) și foarte rare la pacienții fără antecedente personale de boli respiratorii (vezi și pct. 4.4).

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin legate de tratament sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe afectate și de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Mai puțin frecvente: reacții de tip alergic, incluzând edem orofaringian

Rare: reacții de tip anafilactic/anafilactoid, edem facial

#### *Afecțiuni ale sistemului nervos*

Mai puțin frecvente: reacții de tip vasovagal au fost raportate la pacienții cu simptome gripale cum sunt febră și deshidratare, apărute la perioadă scurtă după inhalarea zanamivir.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Mai puțin frecvente: bronhospasm, dispnee, constricție faringiană

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie

Mai puțin frecvente: urticarie

Rare: reacții adverse cutanate severe, incluzând eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.

#### *Tulburări psihice și ale sistemului nervos*

În timpul tratamentului cu Relenza, au fost raportate, la pacienți cu gripă, convulsii și manifestări psihice cum ar fi scăderea nivelului de conștientă, tulburări de comportament, halucinații și delir. Aceste simptome au fost raportate, în principal, la copii și adolescenți. Convulsii și simptome neuropsihice au fost raportate și la pacienți cu gripă care nu erau tratați cu Relenza.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>

## **4.9 Supradozaj**

Datorită formei farmaceutice, căii de administrare și biodisponibilității mici după administrarea orală a zanamivirului (2-3%) este puțin probabilă producerea supradozajului accidental. Au fost administrate prin inhalatii orale (prin nebulizator) doze de zanamivir de până la 64 mg pe zi (aproximativ de 3 ori mai mari comparativ cu doza zilnică maximă recomandată), fără apariția unor reacții adverse. În plus, s-a arătat că expunerea sistemică prin administrarea intravenoasă a unor doze de până la 1200 mg zanamivir pe zi, timp de 5 zile, nu a produs reacții adverse.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* antivirale de uz sistemic, inhibitori de neuraminidază, codul ATC: J05AH01.

#### *Mecanism de acțiune*

Zanamivir este un inhibitor selectiv al neuraminidazei, o enzimă de la suprafața virusului gripal. Inhibarea *in vitro* a acestei enzime a avut loc la concentrații foarte scăzute de zanamivir ( inhibiție 50% la concentrații de 0,64nM-7,9nM împotriva tulpinilor virusurilor gripale A și B). Neuraminidaza virală contribuie la eliberarea din celulele infectate a unor particule virale nou formate și facilitează accesul virusului prin mucus, către suprafața celulelor epiteliale, permițând infectarea virală a altor celule. Inhibarea acestei enzime este reflectată atât prin activitatea *in vitro* cât și prin activitatea *in vivo*

împotriva replicării virusurilor gripale A și B, acționând asupra tuturor subtipurilor cunoscute de neuraminidază ale virusului gripal de tip A.

Zanamivir acționează extracelular. Acesta reduce propagarea virusurilor gripale A și B, prin inhibarea eliberării virionilor gripali infectanți din celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Replicarea virală se produce la nivelul epitelului superficial al căilor respiratorii. Eficacitatea administrării topice a zanamivir la acest nivel a fost confirmată prin studii clinice. Până în prezent, nu a fost detectată apariția unui virus cu sensibilitate redusă la zanamivir în probele recoltate de la pacienții din cadrul studiilor clinice, înainte și post tratament.

S-a observat rezistență încrucișată între unele tulpini rezistente la zanamivir și unele tulpini rezistente la oseltamivir obținute prin mutații *in vitro*. Nu au fost efectuate studii pentru a evalua riscul de apariție a rezistenței încrucișate în cadrul administrării clinice.

### Experiența clinică

#### Tratamentul gripei

Zanamivir ameliorează simptomele gripei și reduce durata mediană a acestora cu 1,5 zile (interval 1-2,5 zile) la adulți, după cum este detaliat în tabelul de mai jos. Timpul mediu de ameliorare a simptomelor gripale nu a fost semnificativ redus pentru pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și pentru copii între 5 și 6 ani. Eficacitatea Relenza a fost demonstrată la pacienți anterior sănătoși în cazul inițierii tratamentului în decurs de 48 de ore și la copii anterior sănătoși în cazul inițierii tratamentului în decurs de 36 de ore, de la debutul simptomelor. Nu a fost documentat beneficiul tratamentului pentru pacienții afebrili ( $< 37,8$ ).

- Zanamivirul a fost administrat pentru tratarea gripei tip A și B contractată pe cale naturală în cadrul a 6 studii cheie de fază III, randomizate, controlate placebo, multicentrice, folosind grupuri paralele ( NAIB3001,NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 și NAI30009). Studiul NAI30008 a recrutat doar pacienți suferind de astm bronșic (n=399), BPOC(n=87) sau astm bronșic și BPOC (n=32), studiul NAI30012 doar pacienți vârstnici ( $\geq 65$  ani) (n=358), și studiul NAI30009 (n=471) doar pacienți pediatrici, cu vârste între 5 și 12 ani. Populația care a primit cel puțin o doză de tratament, din cadrul celor 6 studii a fost constituită din 2942 de pacienți dintre care 1490 au primit 10 mg zanamivir de două ori pe zi prin inhalare orală. Criteriul principal final de evaluare a fost identic pentru toate cele 6 studii de fază III, de exemplu timpul până la ameliorarea simptomelor clinic semnificative ale gripei. Pentru toate cele 6 studii de fază III, ameliorarea a fost definită prin lipsa febrei, temperatură ( $< 37,8$ ) și fără simptome de febră (asemănător cu normal/nul din cadrul NAI30012), și durerile de cap, mialgia, tusea și durerile de gât inexistente (asemănător cu normal/nul din cadrul NAI30012) sau de intensitate ușoară, menținute pe o perioadă de 24 de ore.

Comparație a timpului mediu (zile) până la ameliorarea simptomelor de gripă:

Populație cu virus gripal prezent

Tabel

Studiul	Placebo	Zanamivir 10 mg pulbere unidoză de inhalat, de două ori pe zi	Diferența în zile	(În 95%) Valoarea 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

<b>NAIB3002</b>	n=141 7,5	n=136 5,0	2,5	(1,0-4,0) <0,001
<b>Analiza combinată a NAIB3001, NAIA3002 și NAIB3002</b>	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0-2,0) <0,001
<b>Studiul astm bronșic/BPOC</b>				
<b>NAI30008</b>	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5-3,25) 0,009
<b>Studiul la vârstnici</b>				
<b>NAI30012</b>	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 până la 3,25) 0,609
<b>Studiul la copii</b>				
<b>NAI30009</b>	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5-2,0) <0,001

În cadrul populației care a primit cel puțin o doză de tratament, diferența de timp în ameliorarea simptomelor a fost de 1 zi (Î 95%: 0,5 până la 1,5) în cadrul analizei combinate a NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, 1 zi (Î 95%: 0 până la 2) în studiul NAI30008, 1 zi (Î 95%: 1 până la 3) în studiul NAI30012 și 0,5 zile (Î 95%: 0 până la 1,5) în studiul NAI30009. Există date limitate pentru populația de copii cu risc crescut.

În cadrul unei analize combinate de pacienți cu virusul gripal tip B (n=163), incluzând 79 pacienți tratați cu zanamivir, a fost decelat un beneficiu de tratament de 2 zile (Î 95%: 0,5 până la 3,5).

În cadrul unei analize cumulate a 3 studii de fază III predominant la adulți sănătoși, infectați cu virus gripal, incidența complicațiilor a fost de 152/558 (27%) în cazul administrării de placebo și de 119/609 (20%) în cazul administrării de zanamivir (risc relativ zanamivir :placebo 0,73; Î 95%: 0,59 până la 0,90; p=0,004). Pentru studiul NAI30008 care a recrutat doar pacienți suferind de astm bronșic și BPOC incidența complicațiilor pentru pacienți infectați cu virus gripal a fost de 56/153 (37%) pentru pacienții tratați cu placebo și de 52/160 (33%) pentru cei tratați cu zanamivir (risc relativ zanamivir :placebo 0,89; Î 95%: 0,65 până la 1,21; p=0,520). În cadrul studiului NAI30012 realizat doar cu pacienți vârstnici incidența complicațiilor pentru pacienți infectați cu virus gripal a fost de 46/114 (40%) pentru pacienții tratați cu placebo și de 39/120 (33%) pentru cei tratați cu zanamivir (risc relativ zanamivir :placebo 0,80; Î 95%: 0,57 până la 1,13; p=0,256). În cadrul studiului pediatric NAI30009 incidența complicațiilor pentru pacienți infectați cu virus gripal a fost de 41/182 (23%) pentru pacienții tratați cu placebo și de 26/164 (16%) pentru cei tratați cu zanamivir (risc relativ zanamivir: placebo 0,70; Î 95%: 0,45 până la 1,10; p=0,151).

Într-un studiu controlat placebo pe pacienți cu astm bronșic predominant ușor/moderat și/sau bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) nu s-a înregistrat nicio diferență clinic semnificativă între zanamivir și placebo la măsurarea volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS) sau a ratei debitului expirator de vârf (PEFR), măsurate în timpul tratamentului sau după finalizarea sa.

### **Prevenția gripei**

Eficacitatea Relenza în prevenția bolii gripei contractate pe cale naturală a fost demonstrată în cadrul a două studii profilactice post-expunere la domiciliu și două studii sezoniere profilactice pe durata epidemiilor gripale din cadrul comunităților. Obiectivul primar de eficacitate pentru aceste studii a fost reprezentat de incidența apariției gripei confirmată simptomatic și prin examene de laborator, definită prin prezența a două sau mai multe simptome: temperatură orală de 37,8°C sau stare de febrilitate, tuse, cefalee, dureri în gât și mialgie; confirmarea prin teste de laborator prin culturi, PCR sau seroconversie (definită ca o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi).

### Prevenție post-expunere

Două studii au analizat prevenția post-expunere a membrilor familiilor în contact cu un caz infectat de referință. La 1,5 zile de la debutul simptomelor în cazul de referință, fiecare casă (incluzând toți membrii familiei  $\geq 5$  ani) a fost randomizat cu Relenza 10 mg sau placebo, inhalator o dată pe zi, timp de 10 zile. Doar în primul studiu, fiecare caz de referință a fost randomizat utilizând același tratament ca și membrii familiei (Relenza sau placebo). În acest studiu, proporția familiilor cu cel puțin un caz nou simptomatic de gripă a fost redusă de la 19% (32 din cele 168 de case) cu placebo la 4% (7 din 169 de case) cu Relenza (79% eficacitate de protecție; Î 95% 57% până la 89%,  $p < 0,001$ ). În cel de-al doilea studiu, cazurile de referință nu au fost tratate și incidența de noi cazuri de gripă simptomatică a fost redusă de la 19% (46 din cele 242 de case) cu placebo la 4% (10 din cele 245 de case) cu Relenza (81% eficacitate de protecție; Î 95%: 64% până la 90%,  $p < 0,001$ ). Rezultatele au fost asemănătoare în subgrupele cu virus gripal A sau B. În cadrul acestor studii, din totalul de 2128 de cazuri de contact cu un caz infectat, 553 au fost copii cu vârste între 5 și 11 ani, dintre aceștia 123 având vârste între 5 și 6 ani. Incidența gripei simptomatice, confirmate prin analize de laborator în cadrul grupului de 5-6 ani (placebo comparativ cu zanamivir) a fost de 4/33 (12%) comparativ cu 1/28 (4%) în cadrul primului studiu și 4/26 (15%) comparativ cu 1/36 (3%) pentru cel de-al doilea studiu, care pare a fi comparabil cu categorii mai înaintate de vârstă. Cu toate acestea, deoarece studiile nu au fost alcătuite pentru a stabili eficacitatea de protecție în cadrul categoriilor de vârstă individuale, o analiză formală a subgrupului nu a fost realizată.

### Prevenție sezonieră

Două studii de prevenție sezonieră au analizat administrarea inhalatorie o dată pe zi, timp de 28 de zile, a 10 mg de Relenza comparativ cu placebo, pe durata circulației virusului gripal A și B în comunitate. În primul studiu, cu participanți adulți anterior sănătoși, nevaccinați, cu vârste  $\geq 18$  ani, incidența cazurilor de gripă simptomatică a fost redusă de la 6,1% (34 din cele 554 de case) cu placebo la 2% (11 din cele 553 de case) cu Relenza (67% eficacitate de protecție; 95%; 39% până la 83%,  $p < 0,001$ ). Cel de-al doilea studiu a implicat subiecți cu vârste  $\geq 12$  ani, implicați în viața comunității, cu risc crescut de complicații la contactarea virusului gripal, 67% din participanți fiind vaccinați în timpul sezonului de studiu. Au fost definiți ca subiecți cu risc crescut, subiecți cu vârste  $\geq 65$  ani și subiecți cu afecțiuni cronice ale sistemului pulmonar sau cardiovascular sau cu diabet zaharat. În acest studiu incidența cazurilor simptomatice de gripă a fost redus de la 1,4% (23 din 1685) cu placebo la 0,2% (4 din 1678) cu Relenza (83% eficacitate de protecție; Î 95%; 56% până la 93%,  $p < 0,001$ ).

Datorită datelor neconcludente și limitate, eficacitatea Relenza utilizată în prevenția gripei la persoanele instituționalizate nu a fost stabilită.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție*

Studiile farmacocinetice efectuate la om au arătat că biodisponibilitatea absolută după administrare orală este mică (în medie (min, max) 2% (1%, 5%)). Studii similare cu zanamivir administrat prin inhalajii orale indică faptul că aproximativ 10-20% din doză este absorbită sistemic, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă între 1-2 ore. Absorbția mică a medicamentului are ca rezultat o concentrație plasmatică sistemică mică și, în consecință, nu există o expunere sistemică semnificativă la zanamivir după inhalarea orală. Nu există nicio evidență cu privire la modificarea cineticii după administrarea inhalatorie, orală, de doze repetate.

### *Distribuție*

După administrarea inhalatorie, orală, zanamivir se acumulează în căile respiratorii, unde realizează concentrații mari, distribuindu-se astfel la locul infecției gripale. După o singură doză de 10 mg, concentrațiile de zanamivir au fost măsurate la nivelul sputei induse. Concentrațiile zanamivirului au fost măsurate la 12 ore și la 24 ore, obținându-se valori de aproximativ 337 (58-1593) și, respectiv, de 52 (17-286) ori mai mari față de valoarea medie a  $CI_{50}$  a neuraminidazei virale. Concentrația mare de zanamivir la nivelul căilor respiratorii are ca rezultat inhibarea rapidă a neuraminidazei virale. Zanamivirul se acumulează în special la nivelul orofaringelui (în medie 78%), de unde zanamivirul este rapid eliminat în tractul gastrointestinal. Depozitarea timpurie la nivelul plămânilor a variat între 8 și 21%

### *Biotransformare*

S-a demonstrat că zanamivir este excretat renal, sub formă nemodificată, fără a fi metabolizat. Studii *in vitro* au demonstrat că zanamivirul nu a afectat activitatea unui șir de substraturi de probă pentru izoenzimele citocromului P450 (CYP 1A/2, A6, 2C9, 2C18,2D6, 2E1, 3A4) situate în microzomii hepatici umani; de asemenea nu a indus exprimarea citocromului P450 la șobolani, sugerând improbabilitatea interacțiunilor metabolice dintre zanamivir și alte medicamente *in vivo*.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică al zanamivir după administrare inhalatorie, orală, este de 2,6 ore până la 5,05 ore. Zanamivir este eliminat în totalitate, nemodificat, prin urină. Clearance-ul total este de 2,5 - 10,9 l/oră, fiind aproximativ egal cu clearance-ul renal. Eliminarea renală este completă în 24 ore.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Aproximativ 10%-20% din doza inhalată de zanamivir este absorbită. În cazul subiecților unui studiu clinic, care au primit o singură doză de zanamivir i.v., s-a selectat un grup de pacienți cu insuficiență renală severă, cărora li s-au recoltat probe fie după o doză de 2 mg, fie după inhalarea a de două până la patru ori a dozei de expunere așteptate. Utilizând regimul normal de dozare (10 mg), expunerea așteptată la ziua 5 a fost de 40 de ori mai mică decât aceea care a fost tolerată de subiecții sănătoși în urma administrării repetate de doze i.v. Având în vedere concentrațiile locale, expunerea sistemică scăzută și toleranța precedentă la expunerea la doze mari, nu este necesară ajustarea dozelor.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Zanamivir nu este metabolizat, în consecință, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

### *Vârșnici*

Pentru doza terapeutică zilnică de 20 mg, biodisponibilitatea este mică (10-20%), având ca rezultat absența unei expuneri sistemice semnificative la zanamivir a pacienților. Este puțin probabil ca orice afectare a farmacocineticii, care poate să apară odată cu înaintarea în vârstă, să aibă consecințe clinice, astfel încât nu este recomandată reducerea dozei.

### *Populația pediatrică*

Într-un studiu clinic deschis, cu doză unică, farmacocinetica zanamivir a fost evaluată la 16 copii cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani, utilizând pulbere inhalatorie (10 mg) (dispozitiv Diskhaler). La copii, expunerea sistemică la administrarea de 10 mg pulbere inhalatorie a fost similară cu cea a adulților, dar variabilitatea a fost mare în toate grupurile de vârstă și mai pronunțată la cei cu vârsta cea mai mică. Cinci pacienți au fost excluși din cauza concentrațiilor plasmatice nedetectabile la toate intervalele de timp sau la 1,5 ore după administrare, sugerând o administrare inadecvată a medicamentului.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile de toxicitate generală efectuate au demonstrat că administrarea zanamivir nu a fost asociată unor efecte toxice semnificative clinic. La șobolani și șoareci, în cadrul studiilor pe termen lung privind carcinogenitatea, zanamivir nu s-a dovedit a fi genotoxic și nu au fost evidențiate modificări clinice semnificative.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat (care conține proteine din lapte)



## 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

## 6.3 Perioada de valabilitate

10 ani

## 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon care conține 5 blistere (tip Rotadisk) a câte 4 doze și un dispozitiv de administrare (Diskhaler).

Cutie cu un flacon care conține 7 blistere (tip Rotadisk) a câte 4 doze și un dispozitiv de administrare (Diskhaler).

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Dispozitivul Diskhaler va fi încărcat cu folia disc care conține pulberea de inhalat, disponibilă într-o alveolă individuală. Aceste alveole sunt perforate când este folosit inhalatorul și pulberea poate fi inhalată prin inspirație profundă, prin intermediul unei piese bucale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Instrucțiuni detaliate pentru utilizare** sunt incluse în fiecare ambalaj.

Blisterul rotund (Rotadisk) poate fi păstrat în Diskhaler în permanență, dar blisterul trebuie perforat numai înaintea utilizării. Nerespectarea acestei instrucțiuni poate afecta funcționarea Diskhaler. Diskhaler este un dispozitiv care se utilizează împreună cu Rotadisk, pentru inhalarea medicamentului.

Dispozitivul Diskhaler este format din:

- un corp exterior colorat, prevăzut cu capac (capacul Diskhaler-ului) și ac pentru perforare;
- un capac de culoare închisă pentru piesa bucală (capacul piesei bucale);
- un suport glisant alb, cu piesa bucală;
- o rotiță de culoare închisă, care servește ca suport pentru Rotadisk.

Rotadisk-ul este compus dintr-un blister cu 4 compartimente unidoză amplasate regulat, care conțin o cantitate mică de pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### ATENȚIE

Nu perforați blisterul înaintea introducerii Rotadisk în Diskhaler.

### INTRODUCEREA ROTADISK ÎN DISKHALER

1. Îndepărtați capacul piesei bucale și verificați dacă interiorul și exteriorul acesteia sunt curate.
2. Trageți ușor de colțurile suportului alb până când vedeți striurile din plastic de pe marginile suportului.
3. Puneți degetul mare și arătătorul pe striuri, apăsați și scoateți cu grijă suportul din Diskhaler.
4. Montați Rotadisk pe rotița de culoare închisă, cu compartimentele unidoză spre interior. Puneți apoi suportul la loc în interiorul Diskhaler.

### PERFORAREA BLISTERULUI DIN ROTADISK

5. Ridicați capacul Diskhaler-ului perpendicular pe blister. Trebuie perforate ambele fețe ale blisterului. Veți simți o ușoară rezistență, mai ales la perforarea feței inferioare a blisterului. Reduceți capacul în poziția inițială.

## ATENȚIE

Nu încercați să ridicați capacul decât atunci când suportul este în întregime în interiorul Diskhaler sau când este complet îndepărtat.

## INHALAREA CU AJUTORUL DISKHALER

6. Expirați adânc, atât cât este confortabil. Menținând Diskhaler orizontal, ridicați-l spre gură și introduceți cu grijă piesa bucală între dinți și buze, fără a o mușca. Nu acoperiți orificiile pentru aer ale piesei bucale. Inspirați cât de adânc posibil, pe gură, aplicând buzele ferm pe dispozitiv. Țineți-vă respirația pentru câteva secunde și apoi scoateți Diskhaler din gură. Continuați să vă țineți respirația atât cât este confortabil.

## PREGĂTIREA PENTRU URMĂTOAREA INHALARE

7. Rotiți Rotadisk spre compartimentul următor prin culisarea ușoară a suportului (trageți spre exterior și apoi împingeți la loc suportul în Diskhaler). Nu perforați blisterul decât imediat înaintea inhalării. Pentru o a doua inhalare, perforați blisterul și inhalați așa cum a fost descris în etapele 5 și 6 de mai sus.
8. După utilizare, puneți întotdeauna la loc capacul piesei bucale.

## ÎNLOCUIREA ROTADISK-ULUI

9. Fiecare Rotadisk conține 4 compartimente unidoză cu medicament. Atunci când Rotadisk este gol, acesta se înlocuiește cu un Rotadisk nou, așa cum a fost descris în etapele 2-4, de mai sus.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GLAXOSMITHKLINE (IRELAND) LIMITED

12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

537/2008/01-02

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Februarie 2008

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie, 2018