

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relenza Rotadisks 5 mg/Dosis – einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis des Pulvers zur Inhalation (der Inhalt eines Blisters) enthält 5 mg Zanamivir. Jede freigegebene Inhalation (jene Menge, die aus dem Mundstück des Diskhalers tatsächlich austritt) enthält 4,0 mg Zanamivir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Lactose-Monohydrat (etwa 20 mg, enthält Milchprotein).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung der Influenza

Relenza ist indiziert zur Behandlung der Influenza A und B bei Erwachsenen und Kindern (ab 5 Jahren) mit typischen Influenza-Symptomen in Zeiten einer „Grippewelle“.

Prävention der Influenza

Relenza ist indiziert zur Postexpositions-Prophylaxe der Influenza A und B bei Erwachsenen und Kindern (ab 5 Jahren) nach Kontakt mit einer Person innerhalb desselben Haushalts, wenn bei der Person Influenza klinisch diagnostiziert wurde (siehe Abschnitt 5.1 für Kinder von 5 bis 11 Jahren). In Ausnahmefällen kann Relenza für die saisonale Prophylaxe der Influenza A und B in Zeiten einer „Grippewelle“ eingesetzt werden (z.B. im Fall einer Nichtübereinstimmung zwischen zirkulierenden und den Impfstoff-Virusstämmen sowie im Pandemiefall).

Relenza ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung. Der entsprechende Einsatz von Relenza zur Prophylaxe der Influenza sollte individuell von Fall zu Fall entschieden werden, unter Berücksichtigung der jeweiligen Umstände und der Bevölkerungsgruppe, die zu schützen ist.

Bei Anwendung antiviraler Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe der Influenza sollten offizielle Richtlinien/ Empfehlungen, epidemiologische Unterschiede und der Einfluss der Erkrankung in verschiedenen geographischen Regionen und Patientenpopulationen berücksichtigt werden.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Inhalative Arzneimittel, wie z.B. Asthmapräparate, sollten vor der Anwendung von Relenza verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung der Influenza

Die Behandlung sollte so früh wie möglich, bei Erwachsenen innerhalb von 48 Stunden, bei Kindern innerhalb von 36 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome begonnen werden.

Relenza ist nur zur peroralen Inhalation in den Respirationstrakt bestimmt. Die Anwendung soll mittels beigepacktem Diskhaler erfolgen. Bei jeder Inhalation soll der Inhalt eines Blisters angewendet werden.

Die empfohlene Dosierung von Relenza für die Behandlung der Influenza bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren beträgt 2-mal täglich 2 Inhalationen (2x 5 mg) über 5 Tage, d.h. die inhalierte Tagesdosis beträgt 20 mg.

Prävention der Influenza

Postexpositions-Prophylaxe

Die empfohlene Dosis von Relenza zur Prävention der Influenza nach engem Kontakt mit einer anderen Person beträgt 1-mal täglich 2 Inhalationen (2x 5 mg) über 10 Tage. Die Therapie sollte so früh wie möglich und innerhalb von 36 Stunden nach Kontakt mit einer infizierten Person erfolgen.

Saisonale Prophylaxe

Die empfohlene Dosis von Relenza zur Prävention der Influenza in Zeiten einer "Grippewelle" beträgt 1-mal täglich 2 Inhalationen (2x 5 mg) für bis zu 28 Tage.

Dosierung für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion:

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung für ältere Patienten:

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten mit schwerer Milchproteinallergie kontraindiziert.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der begrenzten Anzahl an bis dato mit Relenza behandelten Patienten mit schwerem Asthma oder mit anderen chronischen Atemwegserkrankungen, Patienten mit instabilen chronischen Erkrankungen oder immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 5.1), war es nicht möglich, die Wirksamkeit und Sicherheit von Relenza in diesen Patientengruppen nachzuweisen. Aufgrund begrenzter und nicht ausreichend beweiskräftiger Daten konnte die Wirksamkeit von Relenza zur Prävention der Influenza in Pflegeheimen nicht gezeigt werden. Die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Behandlung von älteren Patienten ≥ 65 Jahre konnte auch nicht belegt werden (siehe Abschnitt 5.1).

In sehr seltenen Fällen berichteten Patienten, die mit Relenza behandelt wurden, von Bronchospasmen und/oder einer Verschlechterung der Atemfunktion. Diese zeigten mitunter einen akuten und/oder ernsthaften Verlauf. Einige dieser Patienten hatten keine Atemwegserkrankungen in der Anamnese. Betroffene Patienten sollten Relenza absetzen und unverzüglich ärztlichen Rat einholen.

Aufgrund der begrenzten Erfahrung muss bei Patienten mit schwerem Asthma das Risiko gegen den zu erwartenden Nutzen sorgfältig abgewogen werden, und Relenza sollte nicht verabreicht werden, ohne dass eine enge medizinische Überwachung und geeignete klinische Einrichtungen für den Fall einer Bronchokonstriktion zur Verfügung stehen. Bei Patienten mit bestehendem Asthma oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) sollte die zugrundeliegende Erkrankung während der Behandlung mit Relenza optimal eingestellt sein.

Wenn Zanamivir bei Patienten mit Asthma oder COPD für die Behandlung eingesetzt wird, soll der Patient über das potentielle Risiko von Bronchospasmen nach der Anwendung von Relenza informiert und dazu angehalten werden, einen schnell wirksamen Bronchodilatator bereit zu halten. Patienten, die unter einer inhalativen Bronchodilatator - Erhaltungstherapie stehen, sollten angehalten werden, ihren Bronchodilatator vor der Inhalation von Relenza anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Zanamivir Pulver zur Inhalation darf nicht als Lösung zur Verabreichung mittels Vernebelung oder mechanischer Beatmung zubereitet werden. Es gab Berichte über hospitalisierte Patienten mit Influenza, die eine Lösung, hergestellt aus Zanamivir Pulver zur Inhalation, mittels Vernebelung oder mechanischer Beatmung verabreicht bekamen. Ein folgenschwerer Fall wurde berichtet, bei dem die Laktose in dieser Rezeptur die einwandfreie Funktion des Gerätes gehemmt hat. Zanamivir Pulver zur Inhalation darf nur mit dem mitgelieferten Gerät verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Relenza ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung, und die Anwendung von Relenza darf die Entscheidung jedes Einzelnen für die jährliche Schutzimpfung nicht beeinflussen. Der Schutz gegenüber Influenza dauert nur solange, wie Relenza angewendet wird. Relenza sollte für die Behandlung und Prävention der Influenza nur angewendet werden, wenn verlässliche epidemiologische Daten auf das Vorkommen einer "Grippewelle" hinweisen.

Relenza ist ausschließlich gegen Erkrankungen wirksam, die durch Influenzaviren hervorgerufen werden. Es gibt keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Relenza bei Erkrankungen, die durch andere Ursachen als durch Influenzaviren hervorgerufen werden.

Während der Verabreichung von Relenza an Patienten mit Influenza, besonders bei Kindern und Jugendlichen, wurden neuropsychiatrische Vorfälle berichtet. Daher sollten Patienten auf Veränderungen des Verhaltens eng überwacht werden, und Nutzen und Risiko einer fortdauernden Behandlung sollten für jeden Patienten sorgfältig evaluiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potentieller Einfluss anderer Arzneimittel auf Zanamivir

Zanamivir wird durch renale Filtration eliminiert. Klinisch relevante Wechselwirkungen sind unwahrscheinlich.

Potentieller Einfluss von Zanamivir auf andere Arzneimittel

Zanamivir hemmt Cytochrom P450 (CYP) Enzyme CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 nicht. Zanamivir hat auch keinen Effekt auf renale Transporter OAT1, 2, 3 und 4, OCT1 und 2, OCT2-A, OCT 3 und den Urat Transporter hURAT1.

Zanamivir beeinträchtigte bei einer Gabe über 28 Tage die Immunantwort auf die Influenza Impfung nicht.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die systemische Belastung durch Zanamivir nach Verabreichung durch Inhalation ist niedrig, es gibt allerdings keine Information über die Plazentagängigkeit beim Menschen. Es existiert eine begrenzte Anzahl von Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsfälle) über die Anwendung von Zanamivir bei schwangeren Frauen. Tierstudien geben keinen Aufschluss auf eine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Bezug auf die reproduktive Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Relenza während der Schwangerschaft zu vermeiden, außer der klinische Zustand der Frau ist derart, dass der erwartete Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus maßgeblich überwiegt.

Stillzeit:

Die systemische Belastung durch Zanamivir nach Verabreichung durch Inhalation ist niedrig, es gibt allerdings keine Information über die Absonderung von Zanamivir in die Muttermilch. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abubrechen oder die Relenza Therapie zu unterbrechen oder abubrechen, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau.

Fertilität:

Tierstudien weisen auf keinen klinisch relevanten Einfluss von Zanamivir auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zanamivir hat keinen oder einen zu vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Es gibt seltene Berichte über Patienten mit Atemwegserkrankungen (Asthma, COPD) in der Anamnese und sehr seltene Berichte über Patienten, die keine Atemwegserkrankungen in der Anamnese hatten, dass akute Bronchospasmen und/oder eine ernsthafte Abnahme der Atemfunktion nach dem Gebrauch von Relenza auftraten (siehe Abschnitt 4.4)

Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise in Verbindung mit der Behandlung stehen, sind nachfolgend nach Organsystem, Organklasse und Häufigkeit gereiht.

Die Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Reaktionen vom allergischen Typ inklusive Oropharyngealödem
Selten: Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Gesichtsoedem

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Vasovagal ähnliche Reaktionen wie Fieber und Dehydrierung wurden bei Patienten mit Influenza Symptomen kurz nach der Inhalation von Zanamivir berichtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinum

Gelegentlich: Bronchospasmen, Dyspnoe, Engegefühl im Halsbereich oder Konstriktion

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Gelegentlich: Urticaria

Selten: Schwere Hautreaktionen wie z.B. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems:

Konvulsionen und psychiatrische Vorfälle wie verminderter Bewusstseinsgrad, abnormales Verhalten, Halluzinationen und Delirium wurden während der Verabreichung von Relenza an Patienten mit Influenza berichtet. Die Symptome wurden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Konvulsionen und psychiatrische Symptome wurden auch bei Patienten mit Influenza berichtet, die nicht Relenza eingenommen haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN, ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die bei Überdosierungen mit inhaliertem Zanamivir gemeldeten klinischen Anzeichen oder Symptome waren vergleichbar mit denen, die bei therapeutischen Dosen von inhaliertem Zanamivir und/oder der zugrundeliegenden Krankheit beobachtet wurden.

Behandlung

Da Zanamivir ein niedriges Molekulargewicht, eine geringe Proteinbindung und ein kleines Verteilungsvolumen aufweist, kann man davon ausgehen, dass es durch Hämodialyse entfernt wird. Weitere Maßnahmen sollten wie klinisch indiziert oder laut den nationalen Vergiftungsinformationszentralen empfohlen, getroffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Mittel, Neuraminidasehemmer

ATC Code: J05AH01

Wirkungsmechanismus

Zanamivir ist ein selektiver Inhibitor der Neuraminidase, einem Oberflächenenzym des Influenzavirus. *In vitro* führen bereits sehr niedrige Zanamivir-Konzentrationen zu einer Hemmung der Neuraminidase (50%ige Inhibition von Influenza A- und B-Stämmen bei 0,64nM-7,9nM). Die virale Neuraminidase fördert die Freisetzung von neugebildeten Viruspartikeln aus infizierten Zellen. Weiters kann die virale Neuraminidase die Durchdringung der Viren durch den Mucus an die Zelloberfläche der Epithelzellen erleichtern, wodurch die virale Infektion von weiteren Zellen ermöglicht wird. Die Hemmung dieses Enzyms verhindert die Replikation der Influenza A- und B-Viren *in vitro* und *in vivo* und umfasst alle bekannten Neuraminidase-Subtypen von Influenza A-Viren.

Zanamivir ist im Extrazellulärraum wirksam. Es verhindert die Ausbreitung von Influenza A- und B-Viren, indem es die Abgabe von infektiösen Influenza-Viruspartikeln aus Epithelzellen des Respirationstraktes hemmt. Die Influenza-Virus-Replikation ist auf das Oberflächenepithel des Respirationstraktes begrenzt. Die Wirksamkeit der lokalen Anwendung bei Verabreichung von Zanamivir an den Ort der Virus-Replikation wurde in klinischen Studien bestätigt..

Resistenz

Während der Behandlung von Zanamivir kommt es selten zu einer Resistenz - Selektion. Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir geht mit Mutationen einher, die in Veränderungen der Aminosäuren in der viralen Neuraminidase oder viralem Hämagglutinin oder beiden resultieren. Während der Behandlung mit Zanamivir bei humanen Viren und jenen mit zoonotischem Potential E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9) trat bei Neuraminidase Substitutionen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir auf. Die Neurominidase Substitution Q136K (A/H1N1 und A/H3N2) bewirkt ein hohes Maß an

Resistenz gegenüber Zanamivir, wurde aber während der Adaption der Zellkultur selektiert und nicht während der Behandlung.

Der klinische Einfluss der verminderten Empfindlichkeit bei diesen Viren ist nicht bekannt und die Auswirkungen der verschiedenen Substitutionen auf die Virusempfindlichkeit bei Zanamivir können stammabhängig sein.

Kreuzresistenz

Kreuzresistenz zwischen Zanamivir und Oseltamivir oder Peramivir wurde in Neuroaminidase Hemmtests untersucht. Einige Neuroaminidase Aminosäure Substitutionen, die während Oseltamivir oder Peramivir Behandlung auftreten, führen zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir. Der klinische Einfluss der mit der verminderten Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir und anderen Neuroaminidase Inhibitoren einhergehenden Substitutionen ist variabel und kann stammabhängig sein.

Die H275Y Substitution ist die häufigste Neuraminidase Resistenz Substitution und wird mit der reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Peramivir und Oseltamivir in Verbindung gebracht. Diese Substitution hat keine Auswirkung auf Zanamivir, daher bleibt bei Viren mit der H275Y Substitution eine vollständige Empfindlichkeit gegenüber Zanamivir erhalten.

Klinische Erfahrung

Behandlung der Influenza

Relenza vermindert die Symptome der Influenza und verkürzt die Dauer der Erkrankung im Mittel um 1,5 Tage (1,0-2,5 Tage) bei Erwachsenen, wie in untenstehender Tabelle dargestellt. Die durchschnittliche Zeit bis zum Abklingen der Influenza-Symptome war bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und bei Kindern im Alter von 5-6 Jahren nicht signifikant reduziert. Die Wirksamkeit von Relenza wurde an sonst gesunden Erwachsenen gezeigt, wenn eine Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome erfolgte, sowie an sonst gesunden Kindern, wenn eine Behandlung innerhalb von 36 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome erfolgte. Bei Patienten ohne wesentlich erhöhter Körpertemperatur ($< 37,8^{\circ}\text{C}$) wurde kein Behandlungserfolg festgestellt.

Mit Zanamivir wurden sechs randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele, multizentrische Phase III-Studien (NAIB 3001, NAIA 3002, NAIB 3002, NAI 30008 und NAI30012 und NAI30009) zur Behandlung einer natürlich erworbenen Influenza A oder B durchgeführt. Für die Studie NAI 30008 wurden nur Patienten mit Asthma ($n=399$), COPD ($n=87$) oder Asthma und COPD ($n=32$) rekrutiert, für Studie NAI30012 wurden nur ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ($n=358$) rekrutiert und für die Studie NAI 30009 ($n=471$) wurden Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren rekrutiert. Die "Intent to Treat"-Gruppe dieser sechs Studien umfasste insgesamt 2942 Patienten; davon erhielten 1490 Patienten eine zweimal tägliche Inhalation von 10 mg Zanamivir.

Der primäre Endpunkt wurde bei allen sechs Phase III-Studien mit der Zeit bis zum Abklingen der klinisch relevanten Grippe-symptome festgelegt. Für alle sechs Phase III-Studien war das Abklingen der Symptome folgendermaßen definiert: Kein Fieber, d.h. Körpertemperatur unter $37,8^{\circ}\text{C}$ und subjektive Bewertung von "fieberfrei" („wie normal/keine“ in NAI30012) sowie völlige oder weitgehende Beschwerdefreiheit („wie normal/keine“ in NAI30012) bezüglich Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten und Halsschmerzen über mindestens 24 Stunden.

Vergleich der mittleren Zeit (Tage) bis zum Abklingen der Influenza-Symptome:
Influenza positive Population

Studie	Placebo	Zanamivir 10 mg inhalativ 2x täglich	Differenz in Tagen	(95% CI) p-Wert
NAIB3001	n=160 6,0 Tage	n=161 4,5 Tage	1,5	(0,5; 2,5) 0,004
NAIA3002	n=257 6,0 Tage	n=312 5,0 Tage	1,0	(0,0; 1,5) 0,078
NAIB3002	n=141 7,5 Tage	n=136 5,0 Tage	2,5	(1,0; 4,0) <0,001
Kombinierte Analyse von NAIB3001, NAIA3002 und NAIB3002	n=588 6,5 Tage	n=609 5,0 Tage	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Asthma/COPD-Studie				
NAI 30008	n = 153 7,0 Tage	n = 160 5,5 Tage	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Studie mit älteren Patienten				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2 bis 3,25) 0,609
Studie mit Kindern				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) <0,001

In der „Intent To Treat“ (ITT)-Gruppe betrug der Unterschied in der Zeit bis zum Abklingen der Symptome 1,0 Tag (95% CI: 0,5 bis 1,5) in der kombinierten Analyse von NAIB3001, NAIA3002 und NAIB3002, 1,0 Tag (95% CI: 0 bis 2) in Studie NAI30008, 1,0 Tag (95% CI –1,0 bis 3,0) in Studie NAI30012 und 0,5 Tage (95% CI: 0 bis 1,5) in Studie NAI30009. Es liegen limitierte Daten über Kinder mit Risikofaktoren vor.

Eine kombinierte Auswertung für Patienten mit Influenza B (n=163), davon wurden 79 mit Zanamivir behandelt, ergab eine um 2 Tage verkürzte Erkrankungsdauer (95% CI:0,5 bis 3,50).

In einer gepoolten Analyse von 3 Phase III Studien an Influenza positiven, überwiegend gesunden Erwachsenen, traten Komplikationen bei 152/558 (27%) Placebo-Empfängern und bei 119/609 (20%) Zanamivir-Empfängern (relatives Risiko Zanamivir:Placebo 0,73; 95% CI 0,59 bis 0,90, p=0,004) auf. In Studie NAI30008, die Patienten mit Asthma und COPD einschloss, war die Häufigkeit von Komplikationen 56/153 (37%) bei Influenza-positiven Placebo-Empfängern und 52/160 (33%) bei Influenza-positiven Zanamivir-Empfängern (relatives Risiko Zanamivir:Placebo 0,89; 95% CI: 0,65 bis 1,21, p=0,520). Die Häufigkeit von Komplikationen war in der Studie mit älteren Patienten, NAI30012, bei Patienten mit Influenza, die Placebo erhielten 46/114 (40%) und bei Patienten mit Influenza, die Zanamivir erhielten 39/120 (33%) (relatives Risiko Zanamivir:Placebo 0,80, 95% CI: 0,57 bis 1,13, p=0,256). In der Studie mit Kindern NAI30009 betrug die Inzidenz

der Komplikationen 41/182 (23%) in der Influenza-positiven Placebogruppe und 26/164 (16%) in der Influenza-positiven Behandlungsgruppe mit Zanamivir (relatives Risiko Zanamivir:Placebo 0,70, 95% CI: 0,45 bis 1,10, p=0,151).

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit zumeist leichtem/mittelschwerem Asthma und/oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD) gab es keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo in der Einsekundenkapazität (FEV₁) oder in der maximalen expiratorischen Atemstromstärke (PEFR), die während oder am Ende der Behandlung gemessen wurde.

Prävention der Influenza

Die Wirksamkeit von Relenza zur Prävention der natürlich vorkommenden Influenza konnte in zwei Postexpositions-Prophylaxestudien in Haushalten sowie in zwei saisonalen Prophylaxestudien in Zeiten einer "Grippewelle" gezeigt werden. Der primäre Wirksamkeitsparameter dieser Studien war das Auftreten von symptomatischer, labordiagnostisch bestätigter Influenza, definiert anhand des Vorkommens von mindestens zwei der folgenden möglichen Symptome: Temperatur 37,8°C (oral gemessen) oder Fiebrigkeit, Husten, Kopfschmerzen, Halsentzündung und Muskelschmerzen, sowie labordiagnostisch bestätigte Influenza durch Blutkultur, PCR oder Serokonversion (definiert als 4-facher Anstieg des Antikörpertiters vom Normwert).

Postexpositions-Prophylaxe

In zwei Studien zur Postexpositions-Prophylaxe wurden Kontakte eines Indexfalls innerhalb eines Haushalts untersucht. Innerhalb von 1,5 Tagen ab Auftreten der Symptome bei einem Indexfall wurde jeder Haushalt (einschließlich aller Familienmitglieder ab 5 Jahren) randomisiert für die Behandlung mit 10 mg Relenza oder Placebo 1-mal täglich für 10 Tage. Nur in der ersten Studie wurde jeder Indexfall derselben Behandlung (Relenza oder Placebo) zugeordnet wie auch die anderen Mitglieder des Haushalts. In dieser Studie konnte der Anteil von Haushalten mit mindestens einem neuen Auftreten einer symptomatischen Influenza von 19% (32 von 168 Haushalten) unter Placebo auf 4% (7 von 169 Haushalten) unter Relenza reduziert werden (79% vorbeugende Wirksamkeit; 95% CI: 57% bis 89%, p<0,001).

In der zweiten Studie wurden die Indexfälle nicht behandelt und die Inzidenz von symptomatischer Influenza konnte von 19% (46 von 242 Haushalten) unter Placebo auf 4% (10 von 245 Haushalten) unter Relenza reduziert werden (81% vorbeugende Wirksamkeit; 95% CI: 64% bis 90%, p<0,001). In den Subgruppen mit Influenza A oder B waren die Ergebnisse vergleichbar.

In diesen Studien, in die insgesamt 2128 Kontaktfälle eingeschlossen wurden, waren 553 Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren, 123 Kinder davon im Alter von 5 bis 6 Jahren. Die Inzidenz der labordiagnostisch bestätigten symptomatischen Influenza in der Gruppe der 5- bis 6-Jährigen (Placebo vs. Zanamivir) war 4/33 (12%) gegenüber 1/28 (4%) in der ersten Studie und 4/26 (15%) gegenüber 1/36 (3%) in der zweiten Studie, was konsistent zu sein scheint mit den Gruppen älterer Kinder. Da die Studien jedoch nicht ausgerichtet (gepowert) waren, um die protektive Wirksamkeit in unterschiedlichen Altersgruppen zu zeigen, ist eine formale Subgruppenanalyse nicht durchgeführt worden.

Saisonale Prophylaxe

In zwei Studien zur saisonalen Prophylaxe wurde in Zeiten einer "Grippewelle" die einmal tägliche Inhalation von 10 mg Relenza gegenüber Placebo über 28 Tage untersucht. In der ersten Studie, die nichtgeimpfte, ansonsten gesunde Erwachsene ab 18 Jahren einschloss, war die Inzidenz der symptomatischen Influenza von 6,1% (34 von 554) unter Placebo auf 2,0% (11 von 553) unter Relenza reduziert (67% vorbeugende Wirksamkeit; 95% CI: 39% bis 83%, p<0,001). Die zweite Studie schloss Mitbewohner eines

Haushaltes ab 12 Jahren mit hohem Risiko für Komplikationen durch Influenza mit ein, von denen 67% der Teilnehmer einen Impfstoff in der Studiensaison erhalten hatten. Hohes Risiko war wie folgt definiert: Teilnehmer ab 65 Jahren und Teilnehmer mit chronischen Erkrankungen der Atemwege oder des Herz-Kreislauf-Systems oder mit Diabetes mellitus. In dieser Studie wurde die Inzidenz der symptomatischen Influenza von 1,4% (23 von 1685) unter Placebo auf 0,2% (4 von 1678) unter Relenza reduziert (83% vorbeugende Wirksamkeit; 95% CI: 56% bis 93%, $p < 0,001$).

Aufgrund begrenzter und nicht ausreichend beweiskräftiger Datenlage konnte die Wirksamkeit von Zanamivir zur Prävention der Influenza in Pflegeheimen nicht gezeigt werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Pharmakokinetische Studien beim Menschen zeigten, dass die absolute orale Bioverfügbarkeit der Substanz gering ist (durchschnittlich 2%, minimal 1%, maximal 5%). Studien mit peroral inhaliertem Zanamivir weisen darauf hin, dass ca. 4-17% der applizierten Dosis systemisch resorbiert werden und die Serumkonzentrationen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Stunden ein Maximum erreichen. Die geringe Resorption der Substanz resultiert in niedrigen systemischen Konzentrationen. Nach peroraler Inhalation ist daher keine signifikante systemische Exposition zu erwarten. Es gibt keine Hinweise, dass sich die Kinetik nach wiederholter Verabreichung von peroral inhaliertem Zanamivir verändert.

Verteilung: Zanamivir ist nicht proteingebunden (<10%). Das Verteilungsvolumen von Zanamivir bei Erwachsenen ist ungefähr 16l, was annähernd dem Volumen von Extrazellulärwasser entspricht. Nach peroraler Inhalation verteilt sich Zanamivir in hoher Konzentration im gesamten Respirationstrakt, d.h. der Wirkstoff reichert sich am Ort der Influenza-Infektion an.

Biotransformation: Zanamivir unterliegt keiner Metabolisierung und wird in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden.

Elimination: Die Serumhalbwertszeit von Zanamivir nach peroraler Inhalation liegt zwischen 2,6 und 5,05 Stunden. Es wird vollständig mittels renaler Filtration ausgeschieden. Die totale Clearance liegt zwischen 2,5 und 10,9 l/h, was annähernd der renalen Clearance entspricht. Die renale Elimination ist innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: 4-17% einer peroral inhalierten Dosis werden resorbiert. Bei einer i.v.-Einzeldosis-Studie wurde den Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosis von 2 mg Zanamivir bzw. eine Dosis, wie sie nach einer 2-4fachen inhalativen Exposition zu erwarten wäre, verabreicht. Bei den Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion war bei Anwendung der empfohlenen Dosierung (2-mal täglich 10 mg) die erwartete Zanamivir-Konzentration nach 5 Tagen 40-mal niedriger als jene Konzentration, die gesunde Freiwillige nach wiederholter i.v.-Gabe gut vertragen hatten. Aufgrund der Bedeutung der lokalen Konzentration, der geringen systemischen Exposition und der bekannten Verträglichkeit weitaus höherer Konzentrationen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Zanamivir wird nicht metabolisiert, daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Ältere Patienten: Bei der therapeutischen Tagesdosis von 20 mg ist die Bioverfügbarkeit gering (4-17%) und führt zu keiner signifikanten systemischen Zanamivir-Exposition der Patienten. Es ist unwahrscheinlich, dass altersbedingte Änderungen der Pharmakokinetik klinische Konsequenzen haben könnten, daher ist für diese Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder: In einer offenen Einmalgabestudie wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Zanamivir, verabreicht als Pulverinhalation (10 mg) mittels Diskhaler, an 16 Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren untersucht. Die systemische Verfügbarkeit war vergleichbar mit der bei Erwachsenen nach inhalativer Anwendung von 10 mg, wobei die Variabilität in allen Altersgruppen groß war, besonders in den jüngsten Altersgruppen. Fünf Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund nicht messbarer Serumkonzentrationen zu allen Zeitpunkten bzw. 1,5 Stunden nach Anwendung, was auf eine nicht ausreichende Wirkstofffreisetzung hinweist.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In allgemeinen Toxizitätsstudien wurden keine Hinweise einer klinisch relevanten Toxizität von Zanamivir gefunden. Zanamivir war nicht genotoxisch, und Langzeit-Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential.

Es wurden keine arzneimittelbezogenen Fehlbildungen, maternale Toxizität oder Embryotoxizität an schwangeren Ratten oder Kaninchen oder deren Föten beobachtet, nachdem ihnen Zanamivir in Dosen bis zu 90 mg/kg/Tag intravenös verabreicht wurde. In einer zusätzlichen embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde nach subkutaner Verabreichung von Zanamivir mit der höchsten Dosierung von 80 mg/kg, dreimal täglich (240 mg/kg/Tag; gesamte tägliche Dosis) ein erhöhtes Auftreten verschiedener geringfügiger viszeraler und skelettaler Veränderungen beobachtet, von denen sich die meisten innerhalb der Hintergrundrate des historischen Auftretens der untersuchten Stämme bewegten.

Basierend auf AUC-Messungen erzeugte die 80 mg/kg Dosis (240 mg/kg/Tag) eine Exposition, die 1000 Mal höher war als die Exposition bei klinisch inhalierten Dosen. Bei an Ratten durchgeführten peri- und postnatalen Entwicklungsstudien wurde keine klinisch relevante Entwicklungsbeeinträchtigung der Nachkommen festgestellt. Intravenös verabreichte Dosen von bis zu 90 mg/kg/Tag Zanamivir hatten keinen Einfluss auf die Fertilität und die Reproduktionsfähigkeit der behandelten oder der nachkommenden Generationen bei männlichen und weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchprotein).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

10 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Relenza-Pulver zur Inhalation ist in einer runden Aludoppelfolienscheibe (Rotadisk) in 4 regelmäßig angeordneten Blistern abgepackt (der Inhalt von 2 Blistern stellt eine Dosis dar). Zur Verabreichung der Einzeldosierungen aus der Rotadisk ist der beigegepackte Plastikinalator auf Inspirationsbasis, der Diskhaler, zu verwenden.

Eine Packung enthält 1 oder 5 Rotadisks mit je 4 Einzeldosierungen.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Diskhaler wird mit einer Rotadisk, die in den Blistern die Einzeldosierungen des Pulvers zur Inhalation enthält, geladen. Diese Blister werden beim Betätigen des Diskhalers durchstoßen. Mit einer tiefen Inhalation kann das freigesetzte Pulver eines Blisters durch das Mundstück des Diskhalers in den Respirationstrakt inhaliert werden. Detaillierte Angaben zur Anwendung sind in der Gebrauchsinformation ersichtlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH,
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23120

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.07.1999/ 09.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

09/2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.