

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relenza™ 5 mg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes einzeldosierte Pulver zur Inhalation (eine Blisterkammer) enthält 5 mg Zanamivir. Jede freigegebene Einzeldosis zur Inhalation (die Menge an Pulver, die aus dem Mundstück des Diskhalers freigegeben wird) enthält 4,0 mg Zanamivir.

Sonstige Bestandteile:
Lactose-Monohydrat (annähernd 20 mg, enthält Milchproteine).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. Weißes bis cremig weißes 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, wenn Influenza in der Bevölkerung auftritt.

Prophylaxe der Influenza

Relenza ist indiziert zur Postexpositions-Prophylaxe der Influenza A und B bei Erwachsenen und Kindern (ab 5 Jahren) nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall innerhalb desselben Haushalts (siehe Abschnitt 5.1 für Kinder von 5 bis 11 Jahren). In Ausnahmefällen (z. B. im Fall einer Nichtübereinstimmung zwischen zirkulierenden Virusstämmen und den Impfstoff-Virusstämmen oder in einer pandemischen Situation) kann eine saisonale Prophylaxe der Influenza A und B mit Relenza erwogen werden, wenn Influenza in der Bevölkerung auftritt.

Relenza ist kein Ersatz für eine Grippe-schutzimpfung. Der angemessene 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 Empfehlungen, die epidemiologische Variabilität und die Auswirkung der Erkrankung in verschiedenen geographischen Regionen und Patientengruppen berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Andere Arzneimittel zur Inhalation, z. B. zur Behandlung von Asthma bronchiale, sollten vor der Inhalation von Relenza angewendet 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 Einsetzen der Symptome beginnen.

Relenza ist nur für die Anwendung im Bereich der Atemwege durch Inhalation mit dem beigefügten Diskhaler vorgesehen. Für jede Inhalation soll eine Einzeldosis Pulver verwendet werden.

Die empfohlene Dosis von Relenza für die Behandlung der Influenza bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren beträgt 2-mal täglich 2 Inhalationen (entspricht 2-mal täglich 2 × 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von 5 Tagen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 20 mg pro Tag.

Prophylaxe der Influenza

Postexpositions-Prophylaxe

Die empfohlene Dosis von Relenza zur Prophylaxe nach engem Kontakt mit einer infizierten Person beträgt 1-mal täglich 2 Inhalationen (entspricht 1-mal täglich 2 × 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von 10 Tagen. Die Anwendung 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 Prophylaxe der Influenza während eines Ausbruchs in der Bevölkerung beträgt 1-mal täglich 2 Inhalationen (entspricht 1-mal täglich 2 × 5 mg Zanamivir) über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion: Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten: Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder irgendeinen sonstigen Bestandteil.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale oder mit anderen schweren chronischen Atemwegserkrankungen, von Patienten mit instabilen chronischen Erkrankungen oder von immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 5.1), die behandelt worden sind, konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Relenza bei diesen Gruppen bisher nicht nachgewiesen werden. Aufgrund begrenzter und nicht beweiskräftiger Daten ließ sich die Wirksamkeit von Relenza zur Prophylaxe der Influenza in Pflegeheimen nicht nachweisen. Auch die Wirksamkeit von Zanamivir bei der Behandlung von älteren Patienten ab 65 Jahren konnte bislang nicht belegt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es gab in sehr seltenen Fällen Berichte über Patienten, die während der Behandlung mit Relenza einen Bronchospasmus und/oder eine Verminderung der Lungenfunktion entwickelten, die rasch einsetzen und/oder schwerwiegend sein können. Einige dieser Patienten hatten keine Vorgeschichte einer Atemwegserkrankung. Alle Patienten, die solche Reaktionen entwickelten, sollten Relenza absetzen und umgehend den Arzt aufsuchen.

Aufgrund der begrenzten Erfahrung ist bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Sofern eine enge medizinische

Überwachung und eine angemessene klinische Betreuung im Falle einer Bronchokonstriktion nicht verfügbar sind, sollte Relenza nicht angewendet werden. Bei Patienten mit anhaltendem Asthma bronchiale oder mit schwerer COPD sollte die Behandlung der zugrunde liegenden Krankheit während der Therapie mit Relenza optimiert werden.

Sollte die Anwendung von Zanamivir bei Patienten mit Asthma bronchiale oder chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung angezeigt sein, sollte der Patient über das mögliche Risiko eines Bronchospasmus unter Relenza informiert werden und einen schnell wirksamen Bronchodilatator zur Verfügung haben. Patienten, die unter einer Dauertherapie mit inhalativen Bronchodilatoren stehen, sollten angewiesen werden, ihre Bronchodilatoren vor der Inhalation von Relenza anzuwenden (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 Grippe-schutzimpfung, und die Anwendung von Relenza darf die Entscheidung jedes Einzelnen für die jährliche Schutzimpfung nicht beeinflussen. Der Schutz gegen Influenza dauert nur solange an, wie Relenza angewendet wird. Relenza sollte für die Behandlung und Prophylaxe der Influenza nur angewendet werden, wenn verlässliche epidemiologische Daten erkennen lassen, dass Influenza in der Bevölkerung vorkommt.

Relenza ist ausschließlich wirksam bei einer Erkrankung, die durch Influenzaviren hervorgerufen wurde. Es gibt keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Relenza bei Erkrankungen, die durch andere Erreger als durch Influenzaviren verursacht sind.

Während der Anwendung von Relenza bei Patienten mit Influenza wurden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, neuropsychiatrische Ereignisse berichtet. Daher sollten Patienten im Hinblick auf mögliche Verhaltensänderungen engmaschig überwacht und dabei das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterführung der Behandlung für jeden Patienten sorgfältig abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanamivir wird nicht an Proteine gebunden und nicht durch die Leber metabolisiert oder verändert. Klinisch signifikante Wechselwirkungen sind unwahrscheinlich. Nach Gabe von Zanamivir über 28 Tage wurde die durch eine Grippe-Impfung bedingte Immunantwort nicht beeinflusst.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es ist bisher nicht gezeigt worden, dass die Anwendung von Relenza während der Schwangerschaft sicher ist.

Bei Ratten und Kaninchen wurde gezeigt, dass Zanamivir plazentagängig ist. Hohe Dosen von Zanamivir waren nicht mit Fehl-

bildungen bei Ratten oder Kaninchen verbunden, und nur geringe Veränderungen wurden berichtet. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Relenza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der erwartete Nutzen für die Mutter übersteigt das mögliche Risiko für den Fötus.

Stillzeit: Bei der Gabe an Ratten hat sich gezeigt, dass Zanamivir in die Milch ausgeschieden wird. Beim Menschen liegen keine Informationen über eine Ausscheidung in die Muttermilch vor.

Die Anwendung von Zanamivir während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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

Zanamivir hat keine oder vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Es gab in seltenen Fällen Berichte über Patienten mit einer Vorgeschichte einer Atemwegserkrankung (Asthma bronchiale, COPD) und in sehr seltenen Fällen Berichte über Patienten ohne Vorgeschichte einer Atemwegserkrankung, die nach der Anwendung von Relenza einen akuten Bronchospasmus und/oder eine schwere Verminderung der Lungenfunktion entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

Im Folgenden sind die unerwünschten Wirkungen gelistet, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung in Zusammenhang gebracht werden können, eingeteilt nach Organsystemen und absoluter Häufigkeit. Die Häufigkeiten des Auftretens der Nebenwirkungen sind festgelegt mit sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1.000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgelistet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: allergische Reaktionen, einschließlich faciales und oropharyngeales Ödem

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: Bronchospasmus, Dyspnoe, Engegefühl oder Konstriktion im Rachenbereich

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: Hautausschlag, Urtikaria
Nicht bekannt: schwere Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems:

Während der Anwendung von Relenza bei Patienten mit Influenza wurden Krampfanfälle und psychiatrische Ereignisse wie Bewusstseinsstörung, abnormales Verhalten, Hallu-

zinationen und Delirium berichtet. Die Symptome wurden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Krampfanfälle und psychiatrische Symptome wurden auch bei Patienten mit Influenza berichtet, die kein Relenza angewendet haben.

4.9 Überdosierung

Eine versehentliche Überdosierung ist aufgrund der Darreichungsform, der Art der Anwendung und der geringen oralen Bioverfügbarkeit von Zanamivir (2 bis 3%) unwahrscheinlich. Dosierungen von bis zu 64 mg Zanamivir pro Tag (ungefähr entsprechend der 3fachen Dosierung gegenüber der empfohlenen Tageshöchstosis) wurden als Inhalation (durch einen Vernebler) ohne Nebenwirkungen angewendet. Zusätzlich zeigten sich bei systemischer Gabe durch intravenöse Anwendung von bis zu 1.200 mg täglich über fünf Tage keine Nebenwirkungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika, Neuraminidasehemmer

ATC-Code: J05AH01.

Wirkungsmechanismus

Zanamivir ist ein selektiver Hemmstoff der Neuraminidase, des Enzyms, das sich auf der Oberfläche des Influenza-Virus befindet. Die Neuraminidase-Hemmung setzte *in vitro* bei sehr geringen Zanamivir-Konzentrationen ein (50%-Hemmung bei 0,64 nM–7,9 nM gegen Influenza-A- und Influenza-B-Stämme).

Die virale Neuraminidase unterstützt die Freisetzung von neu gebildeten Viren aus infizierten Zellen und scheint den Zugang des Virus durch den Mucus zur Oberfläche der Epithelzellen zu erleichtern, um eine Virusinfektion von anderen Zellen zu ermöglichen. Die Hemmung dieses Enzyms wird sowohl durch die *in-vitro*- als auch durch die *in-vivo*-Aktivität gegen die Influenza-A- und Influenza-B-Virusreplikation gezeigt und sie trifft für alle bekannten Neuraminidase-Subtypen der Influenza-A-Viren zu.

Die Aktivität von Zanamivir ist extrazellulär. Zanamivir reduziert die Vermehrung der Influenza-A- und der Influenza-B-Viren durch Hemmung der Freisetzung von infektiösen Influenza-Virionen von den Epithelzellen des Respirationstraktes. Die Replikation der Influenza-Viren ist begrenzt auf das Oberflächenepithel des Respirationstraktes.

Die Wirksamkeit der lokalen Anwendung von Zanamivir an dieser Stelle ist durch klinische Studien bestätigt worden. Es wurden bei den vor und nach der Behandlung untersuchten Proben von Patienten aus klinischen Studien bis jetzt keine Viren mit reduzierter Empfindlichkeit auf Zanamivir nachgewiesen.

Kreuzresistenz wurde zwischen einigen Zanamivir- und Oseltamivir-resistenten Virusmutanten, die *in vitro* erzeugt worden waren, beobachtet. Es sind keine Studien zur Feststellung des Risikos für das Auftreten von Kreuzresistenzen unter klinischen Bedingungen durchgeführt worden.

Klinische Erfahrung

Behandlung der Influenza

Relenza bessert die Symptome der Influenza und reduziert bei Erwachsenen ihre Dauer im Mittel um 1,5 Tage (zwischen 1,0 und 2,5 Tage), wie in der Tabelle auf Seite 3 dargestellt. Die mittlere Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome bei älteren Patienten (≥65 Jahre) und bei Kindern im Alter von 5 bis 6 Jahren wurde nicht signifikant reduziert. Die Wirksamkeit von Relenza wurde bei erwachsenen Patienten ohne weitere Begleiterkrankungen gezeigt, sofern die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome begonnen worden ist. Die Wirksamkeit von Relenza bei Kindern ohne weitere Begleiterkrankungen wurde gezeigt, sofern die Behandlung innerhalb von 36 Stunden nach dem Einsetzen der Symptome begonnen worden ist. Ein Behandlungserfolg für Patienten mit afebrilem Krankheitsbild (<37,8 °C) ist nicht dokumentiert worden.

Es wurden sechs multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAIB30008, NAIB30012 und NAIB30009) mit parallelen Gruppen durchgeführt, in denen Zanamivir zur Behandlung der natürlich erworbenen Influenza A und B untersucht wurde. Für die Studie NAIB30008 wurden nur Patienten mit Asthma bronchiale (n=399), COPD (n=87) oder Asthma bronchiale und COPD (n=32) rekrutiert. Für die Studie NAIB30012 wurden nur ältere Patienten (≥65 Jahre) rekrutiert (n=358). Für die Studie NAIB30009 (n=471) wurden Kinder im Alter von 5 bis 12 Jahren rekrutiert. Die Intent-to-Treat-Population dieser sechs Studien bestand aus 2.942 Patienten, von denen 1.490 2-mal täglich 10 mg Zanamivir zur Inhalation erhielten.

Der primäre Endpunkt, d. h. die Zeit bis zur Besserung der klinischen Symptome der Influenza, war für alle sechs Phase-III-Studien identisch.

Für alle sechs Phase-III-Studien wurde die Besserung wie folgt definiert: Kein Fieber, d. h. Temperatur <37,8 °C und Fiebrigkeitsgrad von „Null“ (gleichzusetzen mit „normal/Null“ bei NAIB30012), und Dokumentation von Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten und Halsschmerzen als „keine“ oder „leicht“ (gleichzusetzen mit „normal/Null“ bei NAIB30012). Die Besserung musste über 24 Stunden anhalten.

Siehe Tabelle auf Seite 3

In der Intent-to-Treat-Population (ITT) war der Zeitunterschied bis zur Besserung der Symptome bei der kombinierten Analyse von NAIB3001, NAIA3002 und NAIB3002 1,0 Tag (95 % KI: 0,5 bis 1,5), bei der Studie NAIB30008 1,0 Tag (95 % KI: 0 bis 2), bei der Studie NAIB30012 1,0 Tag (95 % KI: –1,0 bis 3,0) und bei der Studie NAIB30009 0,5 Tage (95 % KI: 0 bis 1,5). Es liegen begrenzte Daten zu Kindern mit hohem Risiko vor.

Bei der kombinierten Analyse von Patienten mit Influenza B (n=163), einschließlich 79 mit Zanamivir behandelte Patienten, ergab sich ein Vorteil von 2 Tagen (95 % KI: 0,50 bis 3,50) bei der Besserung der Symptome für die mit Zanamivir behandelten Patienten.



Vergleich der mittleren Zeit (Tage) bis zur Besserung der Influenza-Symptome (Influenza positive Population)

Studie	Placebo	Zanamivir 10 mg 2-mal tägl. Inhalation	Unterschied in Tagen	(95 % KI) p-Wert
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
Kombinierte Analyse von NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002	n = 558 6,5	n = 609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Asthma bronchiale/COPD Studie				
NAI30008	n = 153 7,0	n = 160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Studie an älteren Patienten				
NAI30012	n = 114 7,5	n = 120 7,25	0,25	(-2,0 bis 3,25) 0,609
Kinderstudie				
NAI30009	n = 182 5,0	n = 164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) <0,001

In der gepoolten Analyse von 3 Phase-III-Studien bei Influenza positiven, hauptsächlich gesunden Erwachsenen, ergab sich eine Inzidenz von Komplikationen von 152/558 bei den Placebo-Anwendern (27 %) und von 119/609 (20 %) bei den Zanamivir-Anwendern (relatives Risiko Zanamivir: Placebo 0,73; 95 % KI: 0,59 bis 0,90; p = 0,004). Bei der Studie NAI30008 mit Einschluss von Asthma bronchiale- und COPD-Patienten ergab sich eine Inzidenz von Komplikationen von 56/153 (37 %) bei den Influenza positiven Placebo-Anwendern und von 52/160 (33 %) bei den Influenza positiven Zanamivir-Anwendern (relatives Risiko Zanamivir: Placebo 0,89; 95 % KI: 0,65 bis 1,21; p = 0,520). In der Studie NAI30012, an der ältere Patienten (≥65 Jahre) teilnahmen, betrug die Inzidenz von Komplikationen 46/114 (40 %) bei den Influenza positiven Placebo-Anwendern und 39/120 (33 %) bei den Influenza positiven Zanamivir-Anwendern (relatives Risiko Zanamivir: Placebo 0,80, 95 % KI: 0,57 bis 1,13, p = 0,256). In der Kinderstudie NAI30009 betrug die Inzidenz von Komplikationen 41/182 (23 %) bei den Influenza positiven Placebo-Anwendern und 26/164 (16 %) bei den Influenza positiven Zanamivir-Anwendern (relatives Risiko Zanamivir: Placebo 0,70; 95 % KI: 0,45 bis 1,10; p = 0,151).

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten mit überwiegend leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale und/oder chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) ergab sich kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen Zanamivir und Placebo bei der forcierten expiratorischen Ein-Sekunden-Kapazität (FEV1) oder dem expiratorischen Spitzenfluss (PEFR),

gemessen während oder nach der Behandlung.

Prophylaxe der Influenza

Die Wirksamkeit von Relenza zur Prophylaxe der natürlich vorkommenden Influenza konnte in zwei Postexpositions-Prophylaxestudien in Haushalten gezeigt werden sowie in zwei saisonalen Prophylaxestudien während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung. Der primäre Wirksamkeitsparameter dieser Studien war das Auftreten von symptomatischer, labor diagnostisch bestätigter Influenza, definiert anhand des Vorkommens von mindestens zwei der folgenden Symptome: Temperatur 37,8 °C (oral gemessen) oder Fiebrigkeit, Husten, Kopfschmerzen, Halsentzündung und Muskelschmerzen sowie labor diagnostisch bestätigte Influenza durch Blutkultur, PCR oder Serokonversion (definiert als während der Rekonvaleszenz auftretender 4-facher Anstieg des Antikörpertiters vom Ausgangswert).

Postexpositions-Prophylaxe

In zwei Studien zur Postexpositions-Prophylaxe wurden innerhalb eines Haushalts Kontakte eines Indexfalls untersucht. Innerhalb von 1,5 Tagen nach Auftreten der Symptome bei einem Indexfall wurde jeder Haushalt (einschließlich aller Familienmitglieder ab 5 Jahren) randomisiert für die Inhalation von Relenza 10 mg oder von Placebo 1-mal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen. Nur in der ersten Studie wurde jeder Indexfall derselben Behandlung (Relenza oder Placebo) wie die anderen Mitglieder des Haushalts zugeordnet.

In dieser Studie wurde der Anteil von Haushalten mit mindestens einem neuen Fall einer symptomatischen Influenza von 19 %

(32 von 168 Haushalten) unter Placebo auf 4 % (7 von 169 Haushalten) unter Relenza reduziert (79 % vorbeugende Wirksamkeit; 95 % KI: 57 % bis 89 %; p < 0,001).

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

In diesen Studien, in die insgesamt 2.128 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 labor diagnostisch bestätigten symptomatischen Influenza war in der Gruppe der 5 bis 6 Jährigen (Placebo versus Relenza) 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 mit den anderen Altersgruppen (d. h. älteren Kindern) zu sein scheint. Da die Studien jedoch nicht das Ziel hatten, die protektive Wirksamkeit in unterschiedlichen Altersgruppen zu zeigen, ist eine formale Subgruppenanalyse nicht durchgeführt worden.

Saisonale Prophylaxe

In zwei Studien zur saisonalen Prophylaxe wurde während eines Influenzaausbruchs in der Bevölkerung die 1-mal tägliche Inhalation von Relenza 10 mg gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht.

In der ersten Studie, die nicht geimpfte, ansonsten gesunde Erwachsene ab 18 Jahren einschloss, wurde 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 % KI: 39 % bis 83 %; p < 0,001). Die zweite Studie schloss Bewohner von Gemeinschaftsunterkünften ab 12 Jahren mit einem hohen Risiko von Komplikationen durch Influenza ein, von denen 67 % der Teilnehmer in der Studiensaison geimpft worden waren. „Hohes Risiko“ war definiert wie folgt: 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 1.685) unter Placebo auf 0,2 % (4 von 1.678) unter Relenza reduziert (83 % vorbeugende Wirksamkeit; 95 % KI: 56 % bis 93 %; p < 0,001).

Aufgrund begrenzter und nicht schlüssiger Daten ließ sich die Wirksamkeit von Relenza zur Prophylaxe der Influenza in Pflegeheimen nicht nachweisen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Pharmakokinetische Studien am Menschen haben gezeigt, dass die absolute orale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes gering ist. Im Durchschnitt beträgt sie 2 % (min. 1 %, max. 5 %). Vergleichbare Studien, in denen Zanamivir inhaliert wurde, weisen darauf hin, dass ungefähr 10 bis 20 % der Dosis systemisch resorbiert werden, mit maximalen Serumkonzentrationen



im Allgemeinen innerhalb von 1 bis 2 Stunden. Die geringe Resorption des Wirkstoffes führt zu niedrigen systemischen Konzentrationen. Deshalb wurden signifikante systemische Wirkstoffspiegel nach Inhalation nicht festgestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine Änderung der Kinetik nach wiederholter Inhalation.

Verteilung: Nach Inhalation verteilt sich Zanamivir großflächig in hohen Konzentrationen innerhalb des Respirationstraktes, sodass der Wirkstoff an die Stelle der Influenza-Infektion gelangt. Es wurden nach einer 10 mg Einzeldosis die Konzentrationen von Zanamivir im induzierten Sputum gemessen. Nach 12 Stunden waren die Zanamivir-Konzentrationen 337fach (Bereich 58–1.593) und nach 24 Stunden 52fach (Bereich 17–286) über der mittleren viralen Neuraminidase IC₅₀. Die hohen Konzentrationen von Zanamivir im Respirationstrakt führen zu einem schnellen Einsetzen der Hemmung der viralen Neuraminidase. Der hauptsächlich unmittlere Depositionsort ist der Oropharynx (im Durchschnitt 78 %), von dem Zanamivir schnell in den Magen-Darmtrakt ausgeschieden wird. Die unmittelbare Deposition in den Lungen lag zwischen 8 und 21 %.

Metabolismus: Es hat sich gezeigt, dass Zanamivir unverändert renal ausgeschieden und nicht metabolisiert wird. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Zanamivir weder die Aktivität einer Reihe von Probesubstraten für Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E 1, 3A4) in menschlichen hepatischen Mikrosomen beeinflusste noch eine Cytochrom-P450-Expression an Ratten induzierte, sodass davon auszugehen ist, dass metabolische Wechselwirkungen zwischen Zanamivir und anderen Wirkstoffen *in vivo* unwahrscheinlich sind.

Elimination: Die Serumhalbwertszeit von Zanamivir nach Inhalation liegt zwischen 2,6 und 5,05 Stunden. Es wird vollständig und unverändert im Urin ausgeschieden. Die totale Clearance liegt zwischen 2,5 und 10,9 l/h, geschätzt anhand der renalen Clearance. Die renale Elimination ist innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung: Nach Inhalation werden ungefähr 10 bis 20 % der inhalierten Dosis an Zanamivir resorbiert. In der Untersuchungsgruppe mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurden in der i.v.-Einmalgabe-Studie Probanden nach einer Dosis von 2 mg entsprechend der doppelt bzw. vierfach so hohen Konzentration, die sonst durch Inhalation erreicht würde, untersucht. Bei der empfohlenen Dosierung (2-mal täglich 10 mg) ist die zu erwartende Exposition 40-mal niedriger am Tag 5 als diejenige, die von Probanden nach wiederholter i.v. Gabe gut vertragen wurde. Ausgehend von der Bedeutung lokaler Konzentrationen, der geringen systemischen Exposition und der vorliegenden Verträglichkeit viel höherer Konzentrationen wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Zanamivir wird nicht metabolisiert, aus diesem Grund ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung notwendig.

Ältere Patienten: Bei der therapeutisch empfohlenen Dosis von täglich 20 mg ist die Bioverfügbarkeit gering (10 bis 20 %). Daraus resultiert, dass Zanamivir nicht in signifikantem Ausmaß systemisch aufgenommen wird. Jede Änderung der Pharmakokinetik, die sich aufgrund fortgeschrittenen Alters ergibt, scheint klinisch nicht relevant zu sein und erfordert keine Dosisanpassung.

Kinder: In einer offenen Studie wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Zanamivir bei Einmalgabe als Pulverinhalation (10 mg, Diskhaler) bei 16 Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren untersucht. Die systemische Verfügbarkeit ähnelte der, die bei Erwachsenen nach Pulverinhalation von 10 mg gemessen wurde, wobei die Variabilität in allen Altersgruppen groß war, besonders bei den jüngsten Kindern. Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, weil bei ihnen zu allen Zeitpunkten bzw. 1,5 Stunden nach der Anwendung keine Serumkonzentrationen nachweisbar waren. Dies lässt darauf schließen, dass keine ausreichende Wirkstoffzufuhr erreicht wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf eine signifikante Toxizität von Zanamivir. Zanamivir war nicht genotoxisch und aus Langzeit-Karzinogenitäts-Studien an Ratten und Mäusen wurden keine klinisch relevanten Befunde berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchproteine).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

7 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Relenza, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation, ist in runden Scheiben (Rotadisks) in Alufolie eingeblistert, mit 4 gleichmäßig dosierten Blisterkammern (4 Einzeldosen). Ein durch Atemzug gesteuertes Inhalationsgerät aus Plastik, der Diskhaler, dient zur Freigabe jeweils einer Einzeldosis zur Inhalation (2 Einzeldosen stellen eine Gesamtdosis zur Inhalation dar) und ist der Packung beigefügt.

1 Originalpackung enthält 5 Rotadisks™ (mit jeweils 4 Einzeldosen) und einen Diskhaler™ CE.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Die Rotadisk, die das Pulver zur Inhalation in einzelnen Blisterkammern enthält, wird in den Diskhaler eingelegt. Diese Blisterkammern werden durchstochen, wenn der Diskhaler benutzt wird. Durch tiefes Einatmen am Mundstück gelangt das Pulver dann in die Atemwege. Eine genaue Erläuterung für die Anwendung ist in der Gebrauchsinformation enthalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

Mitvertrieb:
Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
23840 Bad Oldesloe

8. ZULASSUNGSNUMMER

45815.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.08.1999/26.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PAE 13056

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin