



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Relenza™ 5 mg/Dosis, einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Wirkstoff: Zanamivir

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jedes einzeldosierte Pulver zur Inhalation (eine Bliesterkammer) enthält 5 mg Zanamivir. Jede freigegebene Einzeldosis zur Inhalation (die Menge an Pulver, die aus dem Mundstück des Diskhalers freigegeben wird) enthält 3,6 mg Zanamivir.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Relenza ist indiziert zur Behandlung der Influenza A und B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) mit typischen Influenza-Symptomen, wenn Influenza in der Region zirkuliert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte so früh wie möglich, innerhalb von 48 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 beträgt 2-mal täglich 2 Inhalationen (entspricht 2-mal täglich 2 x 5 mg Zanamivir) über 5 Tage. Dies entspricht einer Gesamttagesdosis von 20 mg.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion:

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Andere Arzneimittel zur Inhalation, z. B. zur Behandlung von Asthma bronchiale, sollten vor der Inhalation von Relenza angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen irgendeinen Bestandteil der Zubereitung (siehe Pharmazeutische Angaben, 6.1 Sonstige Bestandteile).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Aufgrund der begrenzten Anzahl von behandelten 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. Die Wirksamkeit von Zanamivir bei älteren Patienten ≥ 65 Jahre konnte bislang nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Es gab in sehr seltenen Fällen Berichte über Patienten, die während der Behandlung mit Zanamivir einen Bronchospasmus und/oder eine Verminderung der Lungenfunktion entwickelten, die rasch einsetzen und/oder schwerwiegend sein kann. Einige dieser Patienten hatten keine Vorgeschichte einer Atemwegserkrankung. Alle Patienten, die solche Reaktionen entwickeln, sollten Zanamivir 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, soll 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 Zanamivir 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 Zanamivir anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanamivir wird nicht an Proteine gebunden. Es wird durch die Leber nicht 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 Anwendung während 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 Fehlbildungen bei Ratten oder Kaninchen verbunden, und nur geringe Veränderungen wurden berichtet. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Relenza sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als 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 Informa-

tionen über eine Ausscheidung in die Muttermilch vor.

Die Anwendung von Zanamivir während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

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 Zanamivir 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 Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkungen ist festgelegt mit sehr häufig ($> 1/10$); häufig ($> 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($> 1/1000$, $< 1/100$); selten ($> 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Nebenwirkungen auf das Immunsystem

Sehr selten: allergieartige Reaktionen, einschließlich fasziales und oropharyngeales Ödem

Nebenwirkungen auf die Atmung, den Thorax sowie auf das Mediastinum

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

Nebenwirkungen auf die Haut und das Unterhautzellgewebe

Sehr selten: Hautausschlag, Urtikaria.

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 Tageshöchstdosis) wurden als Inhalation (durch einen Vernebler) ohne Nebenwirkungen angewendet. Zusätzlich zeigten sich bei systemischer Gabe durch intravenöse Anwendung von bis zu 1200 mg täglich über fünf Tage keine Nebenwirkungen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung: 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).



Vergleich der medianen 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 und 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

* Die mediane Zeit bis zur Besserung der Influenza-Symptome bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wurde nicht signifikant reduziert.

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 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.

Klinische Erfahrung

Relenza bessert die Symptome der Influenza und reduziert ihre Dauer im Median um 1,5 Tage (zwischen 0,25 und 2,5 Tage), wie in der nebenstehenden Tabelle dargestellt. Die Wirksamkeit von Relenza wurde an Patienten

ohne weitere Begleiterkrankungen gezeigt, sofern die Behandlung innerhalb von 48 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 fünf multizentrische, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase III-Studien (NAIB 3001, NAIA 3002, NAIB 3002, NAI 30008 und NAI 30012) mit parallelen Gruppen durchgeführt, in denen Zanamivir zur Behandlung der natürlich erworbenen Influenza A und B untersucht wurde. Für die Studie NAI 30008 wurden nur Patienten mit Asthma bronchiale (n=399), COPD (n=87) oder Asthma bronchiale und COPD (n=32) rekrutiert. Für die Studie NAI 30012 wurden nur ältere Patienten (≥ 65 Jahre) rekrutiert (n=358).

Die Intent-to-Treat Population dieser fünf Studien bestand aus 2471 Patienten, von denen 1266 zweimal täglich 10 mg Zanamivir zur Inhalation erhielten.

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

Die Besserung wurde, wie folgt, definiert: Kein Fieber, d. h. Temperatur < 37,8 °C und Fiebrigkeitsgrad von „Null“ (gleichzusetzen mit „normal/Null“ bei NAI 30012) und Dokumentation von Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Husten und Halsschmerzen als „keine“ oder „leicht“ (gleichzusetzen mit

„normal/Null“ bei NAI 30012). Die Besserung musste über 24 Stunden anhalten.

In der Intent to Treat Population (ITT) war der Zeitunterschied bis zur Besserung der Symptome 1,0 Tag (95 % CI: 0,5 bis 1,5) bei der kombinierten Analyse von NAIB 3001, NAIA 3002 und NAIB 3002, 1,0 Tag (95 % CI: 0 bis 2) bei der Studie NAI 30008 und 1,0 Tag (95 % CI: -1,0 bis 3,0) bei der Studie NAI 30012.

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

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 119/609 (20 %) bei den Zanamivir Anwendern (relatives Risiko 0,73; 95 % CI 0,59 bis 0,90, p=0,004). Bei der Studie NAI 30008, 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 52/160 (33 %) bei den Influenza positiven Zanamivir Anwendern (relatives Risiko 0,89; 95 % CI: 0,65 bis 1,21, p=0,520).

In der Studie NAI 30012, an der ältere Patienten (≥ 65 Jahre) teilnahmen, betrug die Inzidenz von Komplikationen 46/114 (40 %) der Influenza positiven Placebo Anwender und 39/120 (33 %) der Influenza positiven Zanamivir Anwender (relatives Risiko 0,80; 95 % CI: 0,57 bis 1,13, p=0,256).

In einer Placebo kontrollierten Studie mit Patienten, überwiegend mit leichtem/mittlerem 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.

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, so dass der Wirkstoff an die Stelle der Influenza-Infektion gelangt. Nach einer 10 mg Einzeldosis wurden die Konzentrationen von Zanamivir im indu-



zierten Sputum gemessen. Zanamivir-Konzentrationen vom 337fachen (Bereich 58–1593) und 52fachen (Bereich 17–286) über der medianen viralen Neuraminidase IC 50 wurden nach 12 Std. und entsprechend nach 24 Std. gemessen. Die hohen Konzentrationen von Zanamivir im Respirationstrakt führen zu einem schnellen Einsetzen der Hemmung der viralen Neuraminidase. Der hauptsächlich unmittelbare 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, 2E1, 3A4) in menschlichen hepatischen Mikrosomen beeinflusste noch eine Cytochrom P450 Expression an Ratten induzierte, so dass 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 an 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.

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 Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat (enthält Milchprotein).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

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 (N 1).

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 durchstoßen, 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. Pharmazeutischer Unternehmer

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.
23840 Bad Oldesloe

8. Zulassungsnummer

45815.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18.08.1999/09.02.2004

10. Stand der Information

Februar 2005

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat für dieses Arzneimittel dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

PÄ 3895, 4626

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf