

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Relenza 5 mg/dosis, inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere voorverdeelde hoeveelheid inhalatiepoeder (één compartiment) bevat 5 mg zanamivir. Bij iedere inhalatie wordt 4,0 mg zanamivir vrijgegeven (de hoeveelheid die uit het mondstuk van de Diskhaler komt).

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (ongeveer 20 mg, bevat melkeiwit).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Relenza is geïndiceerd voor de behandeling van zowel influenza A als B bij volwassenen en kinderen (5 jaar en ouder), die verschijnselen hebben die typisch zijn voor influenza op het moment dat er influenza heerst in de omgeving.

Preventie van influenza

Relenza is geïndiceerd voor de profylaxe na blootstelling aan influenza A en B bij volwassenen en kinderen (5 jaar en ouder) na contact met een persoon met klinisch gediagnosticeerde influenza in het huishouden (zie rubriek 5.1 voor kinderen van 5-11 jaar). In uitzonderlijke omstandigheden kan Relenza overwogen worden voor seizoensprofylaxe van influenza A en B tijdens een algemene verspreiding van het virus (bijv. in geval van niet overeenkomen van de circulerende stammen met die van het vaccin en in geval van een pandemie).

Relenza kan een influenzavaccinatie niet vervangen. Het juiste gebruik van Relenza voor de preventie van influenza dient bepaald te worden van geval tot geval, afhankelijk van de omstandigheden en van de populatie die bescherming nodig heeft.

Het gebruik van antivirale middelen voor de behandeling en preventie van influenza dient bepaald te worden op grond van officiële aanbevelingen, de variabiliteit van epidemiologie en de gevolgen van de ziekte in verschillende geografische gebieden en patiëntenpopulaties.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Geïnhaleerde geneesmiddelen (bijvoorbeeld astmamedicatie) dienen te worden toegediend voordat Relenza wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Behandeling van influenza

De behandeling dient zo snel mogelijk te worden begonnen, voor volwassenen binnen 48 uur na aanvang van de symptomen en voor kinderen binnen 36 uur na aanvang van de symptomen.

Relenza is alleen bestemd voor toediening in de luchtwegen via orale inhalatie met behulp van de meegeleverde Diskhaler. Per inhalatie dient één compartiment te worden gebruikt.

De aanbevolen dosering Relenza voor behandeling van influenza bij volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar is 2 inhalaties (2x 5 mg = 10 mg) tweemaal daags gedurende 5 dagen. Dit resulteert in een geïnhaleerde dosis van 20 mg per dag.

Preventie van influenza

Profylaxe na blootstelling

De aanbevolen dosering Relenza voor preventie van influenza volgend op direct contact met een geïnfecteerd persoon is 2 inhalaties (2x 5 mg = 10 mg) eenmaal daags gedurende 10 dagen. De behandeling dient zo snel mogelijk gestart te worden en binnen 36 uur na contact met een geïnfecteerd persoon.

Seizoensprofylaxe

De aanbevolen dosering Relenza voor preventie van influenza tijdens een influenza-uitbraak onder de bevolking is 2 inhalaties (2x 5 mg = 10 mg) eenmaal daags gedurende maximaal 28 dagen.

Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie

Doseringsaanpassingen zijn niet nodig (zie rubriek 5.2).

Oudere patiënten

Doseringsaanpassingen zijn niet nodig (zie rubriek 5.2).

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen),

Gecontra-indiceerd bij patiënten met een melkeiwitallergie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Als gevolg van het beperkte aantal patiënten met ernstige astma of met andere chronische luchtwegaandoeningen, patiënten met instabiele chronische aandoeningen of immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 5.1) dat is behandeld, kon niet worden vastgesteld dat Relenza werkzaam en veilig is in deze groepen. Omdat de gegevens beperkt en niet eenduidig zijn, is de werkzaamheid van Relenza bij de preventie van influenza bij bewoners van verzorgingstehuizen niet bewezen. De werkzaamheid van zanamivir voor de behandeling van oudere patiënten van 65 jaar en ouder is ook niet bewezen (zie rubriek 5.1).

Er is zeer zelden melding gemaakt van patiënten die werden behandeld met Relenza en die bronchospasmen en/of een afname in de longfunctie ontwikkelden, die soms acuut en/of ernstig waren. Sommige van deze patiënten hadden geen voorgeschiedenis van luchtwegaandoeningen. Iedere patiënt die zulke reacties ontwikkelt, moet stoppen met Relenza en direct medisch advies vragen.

Vanwege de beperkte ervaring moet bij patiënten met ernstig astma een zorgvuldige afweging worden gemaakt tussen het risico en het verwachte therapeutische effect. Relenza dient dan niet te worden toegediend, tenzij dit onder nauwkeurig medisch toezicht gebeurt en er toereikende medische voorzieningen voorhanden zijn voor het geval dat er bronchoconstrictie optreedt. Bij patiënten met persisterend astma of ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD) dient de controle van deze onderliggende ziekte optimaal te zijn tijdens de behandeling met Relenza.

Als zanamivir wordt voorgeschreven aan patiënten met astma of COPD, dienen de patiënten te worden geïnformeerd over het mogelijke risico op bronchospasmen bij gebruik van zanamivir (Relenza) en dienen zij een snelwerkende bronchusverwijder bij de hand te hebben. Patiënten die op

onderhoudstherapie met bronchusverwijders staan dienen te worden geadviseerd hun bronchusverwijder te gebruiken voordat Relenza wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Zanamivir inhalatiepoeder mag niet worden gebruikt als oplossing voor verneveling of mechanische ventilatie. Er zijn meldingen gedaan van gehospitaliseerde patiënten met influenza die met een oplossing van zanamivir inhalatiepoeder werden verneveld of beademd, waaronder een fataal geval waarbij is gemeld dat de lactose in de formulering een goede werking van de apparatuur heeft belemmerd. Zanamivir inhalatiepoeder mag alleen worden toegediend met behulp van het verstrekte medische hulpmiddel (zie rubriek 4.2).

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Relenza kan een influenzavaccinatie niet vervangen en het gebruik van Relenza mag de evaluatie van personen voor een jaarlijkse influenzavaccinatie niet beïnvloeden. De bescherming tegen influenza duurt slechts zo lang als Relenza wordt toegediend. Relenza dient alleen voor de behandeling en preventie van influenza te worden gebruikt als betrouwbare, epidemiologische gegevens aantonen dat er influenza onder de bevolking voorkomt.

Relenza is alleen werkzaam bij ziekte veroorzaakt door influenzavirussen. Er is geen bewijs voor de werkzaamheid van Relenza bij ziekten veroorzaakt door andere agentia dan influenzavirussen.

Neuropsychiatrische bijwerkingen zijn gemeld gedurende de behandeling met Relenza bij patiënten met influenza, vooral bij kinderen en adolescenten. Daarom moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd op gedragsveranderingen en moeten de voordelen en risico's bij het voortzetten van de behandeling bij iedere patiënt nauwkeurig worden afgewogen (zie rubriek 4.8).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere geneesmiddelen kunnen de werking van zanamivir beïnvloeden

Zanamivir wordt geëlimineerd via filtratie in de nieren. Klinisch significante geneesmiddelinteracties zijn onwaarschijnlijk.

Zanamivir kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden

Zanamivir remt de cytochrom P450 (CYP) enzymen CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 niet. Zanamivir heeft ook geen invloed op de renale transporters OAT1, 2, 3 en 4, OCT1 en 2, OCT2-A, OCT3 en de uraattransporter hURAT1.

Wanneer zanamivir gedurende 28 dagen werd gegeven, verzwakte dit niet de immunrespons op een influenzavaccin.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Systemische blootstelling aan zanamivir is laag na toediening via inhalatie; er is echter geen informatie over overdracht van zanamivir door de placenta bij mensen. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van zanamivir bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel is het beter om het gebruik van Relenza tijdens de zwangerschap te vermijden, tenzij de klinische toestand van de vrouw zodanig is dat het potentiële voordeel voor de moeder aanzienlijk opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Systemische blootstelling aan zanamivir is laag na toediening via inhalatie; er is echter geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van zanamivir in menselijke moedermelk. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Relenza moet worden gestaakt dan wel moet worden onthouden, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Dierstudies laten geen klinisch betekenisvolle effecten zien van zanamivir op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zanamivir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Er zijn zelden meldingen geweest van patiënten met een voorgeschiedenis van luchtwegaandoeningen (astma, COPD) en zeer zelden meldingen van patiënten zonder een voorgeschiedenis van luchtwegaandoeningen, die acute bronchospasmen en/of een ernstige afname in longfunctie ontwikkelden na het gebruik van Relenza (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling zijn hieronder opgegeven per orgaansysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: allergische reacties waaronder orofaryngeaal oedeem

Zelden: anafylactische/anafyloïde reacties, gezichtsoedeem

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: vasovagaalachtige reacties zijn gemeld bij patiënten met influenzasympptomen, zoals koorts en uitdroging, kort na inademing van zanamivir

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmen, dyspnoe, beklemd gevoel op de keel of constrictie van de keel

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag

Soms: urticaria

Zelden: ernstige huidreacties waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Convulsies en psychiatrische bijwerkingen, zoals een verminderd bewustzijn, abnormaal gedrag, hallucinaties en delirium zijn gemeld gedurende de behandeling met Relenza bij patiënten met influenza. Deze symptomen werden voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten. Convulsies en psychiatrische symptomen zijn ook gemeld bij patiënten met influenza die niet behandeld werden met Relenza.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen

De klinische verschijnselen en symptomen die gemeld zijn bij overdoses van geïnhaleerd zanamivir zijn vergelijkbaar met die gemeld met therapeutische doses van geïnhaleerd zanamivir en/of de onderliggende ziekte.

Behandeling

Aangezien zanamivir een laag moleculair gewicht, een lage eiwitbinding en een klein distributievolume heeft, wordt verwacht dat het via hemodialyse verwijderd wordt. Verdere behandeling moet plaatsvinden op klinische indicatie of zoals aanbevolen door het Nationale Vergiftigingen Informatie Centrum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antiviraal middel, neuraminidaseremmer, ATC code: J05AH01

Werkingsmechanisme

Zanamivir is een selectieve remmer van neuraminidase, het oppervlakte-enzym van het influenzavirus. Remming van het neuraminidase trad *in vitro* op bij zeer lage concentraties zanamivir (50% remming bij 0,64 nM – 7,9 nM tegen influenza A- en B-stammen). Viraal neuraminidase helpt bij het vrijmaken van nieuw gevormde virusdeeltjes uit geïnficeerde cellen, en kan het virus ook behulpzaam zijn bij het verschaffen van toegang tot de epitheelcellen door de mucus, waardoor nieuwe cellen kunnen worden geïnficeerd. De remming van dit enzym blijkt zowel *in vivo* als *in vitro* uit activiteit tegen de replicatie van het influenza A- en B-virus, en omvat alle bekende neuraminidase subtypen van influenza A-virussen.

De activiteit van zanamivir is extracellulair. Het reduceert de vermenigvuldiging van zowel influenza A- als B-virussen door het remmen van de afgifte van infectieuze influenzavirionen uit de epitheelcellen van de luchtwegen. De virale replicatie van influenza treedt op in het oppervlakte-epitheel van de luchtwegen. De werkzaamheid van lokale toediening van zanamivir op deze plaats is aangetoond in klinische studies..

Resistentie

Resistentieselectie tijdens behandeling met zanamivir is zeldzaam. Verminderde gevoeligheid voor zanamivir is geassocieerd met mutaties die resulteren in aminozuurveranderingen in de virale neuraminidase of virale hemagglutinine of beide. Neuraminidase substituties, met een verminderde gevoeligheid voor zanamivir, zijn naar voren gekomen tijdens behandeling met zanamivir in humane virussen en met zoönotisch potentiëel: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). De neuraminidase substitutie Q136K (A/H1N1 en A/H3N2) geeft op hoog niveau resistentie tegen zanamivir, maar wordt geselecteerd tijdens aanpassing aan de celkweek en niet tijdens de behandeling.

De klinische impact van verminderde gevoeligheid voor deze virussen is onbekend en de effecten van specifieke substituties op de vatbaarheid van virussen voor zanamivir kunnen stam-afhankelijk zijn.

Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen zanamivir en oseltamivir of peramivir is waargenomen bij neuraminidase-remmingstesten. Een aantal neuraminidase-aminozuursubstituties die optreden tijdens behandeling met oseltamivir of peramivir, resulteert in verminderde gevoeligheid voor zanamivir. De klinische impact van substituties geassocieerd met verminderde gevoeligheid voor zanamivir en andere neuraminidaseremmers is variabel en kan stam-afhankelijk zijn.

De H275Y-substitutie is de meest voorkomende neuraminidase-resistentiesubstitutie en is geassocieerd met verminderde gevoeligheid voor peramivir en oseltamivir. Deze substitutie heeft geen effect op zanamivir; daarom blijven virussen met de H275Y-substitutie volledig ontvankelijk voor zanamivir.

Klinische ervaring

Behandeling van influenza

Relenza verlicht de symptomen van griep en vermindert de gemiddelde duur van de symptomen met 1,5 dag (spreiding 1,0 - 2,5 dagen) bij volwassenen zoals in de tabel hieronder wordt weergegeven. De gemiddelde tijd tot het optreden van verlichting van de influenzasymptomen bij ouderen (> 65 jaar) en bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 6 jaar werd niet significant verminderd. De werkzaamheid van Relenza is aangetoond bij verder gezonde volwassenen wanneer de behandeling binnen 48 uur na aanvang van de symptomen is begonnen, en bij verder gezonde kinderen wanneer de behandeling binnen 36 uur na aanvang van de symptomen is begonnen. Er zijn geen voordelen van de behandeling gedocumenteerd voor patiënten die koortsvrij zijn (< 37,8°C).

1. Er zijn zes fase III gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallelle groep, multicenter behandelingsstudies gedaan (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 en NAI30009) naar de behandeling van natuurlijk verkregen influenza A en B met zanamivir. In studie NAI30008 werden alleen patiënten met astma (n=399), COPD (n=87) of astma en COPD (n=32) gerekruteerd, in studie NAI30012 alleen oudere patiënten (≥ 65 jaar) (n=358) en in studie NAI30009 werden alleen pediatrie patiënten (5-12 jaar) (n=471) gerekruteerd. De “intent-to-treat” populatie van deze zes studies omvat 2.942 patiënten, van wie er 1.490 2x daags 10 mg zanamivir kregen per orale inhalatie. Het primaire eindpunt was gelijk voor alle zes de fase III studies, d.w.z. de tijd tot verlichting van de klinisch significante verschijnselen en symptomen van influenza. Voor alle fase III studies werd verlichting gedefinieerd als geen koorts, d.w.z. temperatuur < 37,8°C en een score op “koortsig zijn” van “geen”(“gelijk aan normaal/geen” in NAI30012), en hoofdpijn, myalgie, hoesten en keelpijn beoordeeld als “geen” (“gelijk aan normaal/geen” in NAI30012) of “mild” en dit gedurende 24 uur.

Vergelijking van de gemiddelde tijd (in dagen) totdat verlichting van de influenzasymptomen optreedt in de influenzapositieve populatie

Studie	Placebo	Zanamivir 10 mg 2 d.d. per inhalatie	Vershil in dagen	(95% BI) p-waarde
NAIB3001	n=160 6,0	n=161 4,5	1,5	(0,5 tot 2,5) 0,004
NAIA3002	n=257 6,0	n=312 5,0	1,0	(0,0 tot 1,5) 0,078
NAIB3002	n=141 7,5	n=136 5,0	2,5	(1,0 tot 4,0) <0,001
Gecombineerde analyse van NAIB3001, NAIA3002 en NAIB3002	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0 tot 2,0) <0,001
Astma/COPD studie				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5 tot 3,25) 0,009
Ouderen studie				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 tot 3,25) 0,609
Pediatrie studie				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5 tot 2,0) <0,001

In de gecombineerde analyse van NAIB3001, NAIA3002 en NAIB3002 bij de “intent-to-treat” (ITT) populatie was het verschil in de tijd tot verlichting van de symptomen 1 dag (95% BI: 0,5 tot 1,5). In studie NAI3008 was dit 1 dag (95% BI: 0 tot 2), 1 dag (95% BI: – 1,0 tot 3,0) in studie NAI30012 en 0,5 dag (95% BI: 0 tot 1,5) in studie NAI30009. Er zijn beperkte gegevens bekend bij kinderen met een verhoogd risico.

In de gecombineerde analyse voor patiënten met influenza B (n=163), waarvan 79 patiënten werden behandeld met zanamivir, werd een therapeutisch voordeel van 2 dagen aangetoond (95% BI: 0,5 tot 3,5).

In een gecombineerde analyse van drie fase III studies bij voornamelijk gezonde volwassenen kwamen complicaties voor bij influenzapositieve patiënten, nl. bij 152/558 (27%) van de patiënten die placebo kregen en 119/609 (20%) van de patiënten die zanamivir kregen (relatief risico zanamivir:placebo 0,73; 95% BI 0,59 tot 0,90, p=0,004). In studie NAI30008, waarin patiënten waren opgenomen met astma en COPD, kwamen complicaties voor bij 56/153 (37%) van de influenzapositieve patiënten die placebo kregen en bij 52/160 (33%) van de influenzapositieve patiënten die zanamivir kregen (relatief risico zanamivir:placebo 0,89; 95% BI: 0,65 tot 1,21, p=0,520). In studie NAI30012 uitgevoerd met oudere patiënten was de incidentie van bijwerkingen 46/114 (40%) in de influenzapositieve en placebo-ontvangende groep en 39/120 (33%) in de influenzapositieve en zanamivir-ontvangende groep (relatief risico 0,80, 95% BI: 0,57 tot 1,13, p=0,256). In de pediatrie studie NAI30009, was de incidentie van bijwerkingen 41/182 (23%) in de influenzapositieve placebo-ontvangende groep en 26/164 (16%) in de influenzapositieve zanamivir-ontvangende groep (relatief risico zanamivir:placebo 0,70; 95% BI: 0,45 tot 1,10, p=0,151).

In een placebogecontroleerde studie bij patiënten met voornamelijk mild tot matige astma en/of COPD werd tussen de patiënten behandeld met zanamivir en de patiënten behandeld met placebo geen klinisch significant verschil in de 1-secondewaarde (FEV₁) of expiratoire piekstroom (PEFR) gemeten tijdens of na het einde van de behandeling.

Preventie van influenza

De werkzaamheid van Relenza in de preventie van ziekte door natuurlijk voorkomende influenza is aangetoond in twee profylaxestudies na blootstelling bij huishoudens en twee seizoensprofylaxestudies tijdens een influenza-uitbraak onder de bevolking. Het primaire eindpunt in deze studies was de incidentie van symptomatische, laboratoriumbevestigde influenza. Dit was gedefinieerd als de aanwezigheid van twee of meer van de volgende symptomen: orale temperatuur van 37,8°C of koortsigheid, hoesten, hoofdpijn, keelpijn en spierpijn en laboratoriumbevestiging van influenza door kweek, PCR, of seroconversie (gedefinieerd als viervoudige verhoging van antilichaamtiter bij herstel ten opzichte van uitgangsniveau).

Profylaxe na blootstelling

Twee studies onderzochten de profylaxe na blootstelling bij huishoudelijke contacten van een gediagnosticeerde persoon. Binnen 1,5 dag na ontstaan van symptomen bij een gediagnosticeerde persoon, werd ieder huishouden (waartoe alle familieleden ≥ 5 jaar behoorden) gerandomiseerd naar Relenza 10 mg of placebo eenmaal daags geïnhaleerd gedurende 10 dagen. Alleen in de eerste studie werd iedere gediagnosticeerde persoon naar dezelfde behandeling (Relenza of placebo) gerandomiseerd als de andere leden van het huishouden. In deze studie werd het aandeel van de huishoudens met ten minste één nieuw geval van symptomatische influenza gereduceerd van 19% (32 van de 168 huishoudens) met placebo tot 4% (7 van de 169 huishoudens) met Relenza (79% beschermingseffectiviteit; 95% BI: 57% tot 89%, $p < 0,001$). In de tweede studie werden de gediagnosticeerde personen niet behandeld en werd de incidentie van symptomatische influenza gereduceerd van 19% (46 van de 242 huishoudens) met placebo tot 4% (10 van de 245 huishoudens) met Relenza (81% beschermingseffectiviteit; 95% BI: 64% tot 90%, $p < 0,001$). De resultaten waren gelijk in de subgroepen met influenza A of B. In deze studies, met in totaal 2.128 contactgevallen, waren 553 kinderen in de leeftijd 5-11 jaar, waarvan 123 kinderen 5-6 jaar waren. De incidentie van symptomatische, laboratoriumbevestigde influenza in de groep van 5- tot 6-jarigen voor placebo versus zanamivir was 4/33 (12%) versus 1/28 (4%) in de eerste studie en 4/26 (15%) versus 1/36 (3%) in de tweede studie, wat in overeenstemming lijkt te zijn met oudere leeftijdscategorieën. Omdat de studies niet waren opgezet om de beschermingseffectiviteit in afzonderlijke leeftijdscategorieën te bepalen, is een formele subgroepanalyse echter niet uitgevoerd.

Seizoensprofylaxe

Twee studies onderzochten de seizoensprofylaxe van Relenza 10 mg versus placebo eenmaal daags geïnhaleerd gedurende 28 dagen tijdens een uitbraak onder de bevolking. In de eerste studie, bij niet-gevaccineerde, verder gezonde volwassenen in de leeftijd ≥ 18 jaar, werd de incidentie van influenzasymptomen gereduceerd van 6,1% (34 van de 554) met placebo tot 2,0% (11 van de 553) met Relenza (67% beschermingseffectiviteit; 95% BI: 39% tot 83%, $p < 0,001$). De tweede studie was bij leden van de bevolking van ≥ 12 jaar met een hoog risico op complicaties van influenza, waarvan 67% een vaccin had gekregen in het seizoen van de studie. Een hoog risico was gedefinieerd als personen ≥ 65 jaar en personen met chronische longziekten of cardiovasculaire aandoeningen of met diabetes mellitus. In deze studie werd de incidentie van symptomatische influenza gereduceerd van 1,4% (23 van de 1.685) met placebo tot 0,2% (4 van de 1.678) met Relenza (83% beschermingseffectiviteit; 95% BI: 56% tot 93%, $p < 0,001$).

Omdat er slechts beperkte en niet eenduidige gegevens zijn, is de werkzaamheid van Relenza bij de preventie van influenza bij bewoners van verzorgingstehuizen niet bewezen.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Absorptie:

Farmacokinetiekstudies bij de mens hebben aangetoond dat de absolute orale biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel laag is: gemiddelde (min, max.) is 2% (1%, 5%). Vergelijkbare studies met oraal geïnhaleerd zanamivir duiden erop dat ca. 4-17% van de dosis systemisch wordt geabsorbeerd, met meestal maximale serumspiegels binnen 1-2 uur. De slechte absorptie van het geneesmiddel resulteert in lage systemische concentraties en daarom is er geen sprake van significante systemische blootstelling aan zanamivir na orale inhalatie. Er zijn geen aanwijzingen dat de kinetiek na herhaalde toediening via orale inhalatie verandert.

Distributie:

Zanamivir wordt niet aan eiwitten gebonden (<10%). Het distributievolume van zanamivir bij volwassenen is ongeveer 16 l, wat ongeveer overeenkomt met het volume extracellulair water. Na orale inhalatie verdeelt zanamivir zich in hoge concentraties over de luchtwegen. Op deze manier komt het geneesmiddel terecht op de plaats van de influenza-infectie.

Biotransformatie:

Zanamivir blijkt renaal te worden uitgescheiden als onveranderd geneesmiddel en wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie:

De serumhalfwaardetijd van zanamivir na toediening via orale inhalatie varieert van 2,6 tot 5,05 uur. Het wordt volledig geëlimineerd via filtratie in de nieren. De totale klaring varieert van 2,5 tot 10,9 l/uur dit wordt afgeleid uit de klaring in de urine. De renale eliminatie is binnen 24 uur voltooid.

Patiënten met verminderde nierfunctie:

Zanamivir per inhalatie resulteert in een absorptie van 4-17% van de geïnhaleerde dosis. Bij de groep met ernstig verminderde nierfunctie in de enkelvoudige zanamivir i.v. dosisstudie werden bij patiënten monsters afgenomen na een dosis van 2 mg of twee- tot viermaal de verwachte blootstelling bij inhalatie. Bij de normale dosering (10 mg tweemaal daags) is de voorspelde blootstelling op dag 5 40x lager dan de hoeveelheid die werd verdragen door gezonde vrijwilligers na herhaalde i.v. toediening. Gezien het belang van lokale concentraties, de lage systemische blootstelling en de eerder genoemde tolerantie bij veel hogere blootstelling wordt een doseringsaanpassing niet geadviseerd.

Patiënten met verminderde leverfunctie:

Zanamivir wordt niet gemetaboliseerd en daarom zijn doseringsaanpassingen bij patiënten met een verminderde leverfunctie niet noodzakelijk.

Oudere patiënten:

Bij de therapeutische dagelijkse dosis van 20 mg is de biologische beschikbaarheid laag (4-17%) met als gevolg dat er geen significante systemische blootstelling van de patiënten aan zanamivir plaatsvindt. Het is niet waarschijnlijk dat enige verandering in de farmacokinetiek, die kan optreden bij het ouder worden, klinische gevolgen heeft en een dosisaanpassing wordt dan ook niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

De farmacokinetiek van zanamivir werd onderzocht in een open-label studie met enkelvoudige dosis bij 16 pediatrie patiënten, in de leeftijd van 6 tot 12 jaar, na inhalatie van droog poeder (10 mg) met inhalator (Diskhaler). De systemische blootstelling bij kinderen was vergelijkbaar met die van 10 mg geïnhaleerd poeder bij volwassenen, maar de variabiliteit was in alle leeftijdsgroepen groot, en meer uitgesproken bij de jongste kinderen. Vijf patiënten werden uitgesloten vanwege onmeetbare serumconcentraties op alle tijdpunten of op 1,5 uur na dosering, hetgeen een inadequate afgifte van het geneesmiddel suggereert.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteitsstudies duiden niet op enige significante toxiciteit van zanamivir. Zanamivir was niet genotoxisch en er waren geen klinisch relevante bevindingen in lange-termijn carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen.

Er zijn geen geneesmiddel-gerelateerde misvormingen, maternale toxiciteit of embryotoxiciteit waargenomen bij zwangere ratten of konijnen of hun foetussen na intraveneuze toediening van zanamivir in doseringen tot 90 mg/kg/dag. Na subcutane toediening van zanamivir in een additionele embryofetale ontwikkelingsstudie bij ratten was er een toename in de incidentiecijfers van een veelheid aan kleine veranderingen en variaties van skelet en ingewanden bij de blootgestelde nakomelingen bij de hoogste dosering 80 mg/kg driemaal daags (240 mg/kg/dag; totale dagelijkse dosis). Hierbij bleven de meeste veranderingen binnen de achtergrondcijfers van historische meldingen over de bestudeerde stam. Gebaseerd op de AUC metingen gaf de 80 mg/kg dosis (240 mg/kg/dag) een blootstelling die ongeveer het duizendvoudige was van de menselijke blootstelling bij de klinische geïnhaleerde dosis. In de peri- en postnatale ontwikkelingsstudie die bij ratten is uitgevoerd was er geen klinisch betekenisvolle verslechtering in de ontwikkeling van de jongen.

Intraveneuze doses van maximaal 90 mg/kg/dag zanamivir veroorzaakten geen effect op de vruchtbaarheid en voortplantingsfunctie van de behandelde of de daarop volgende generatie bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwit)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

10 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Relenza inhalatiepoeder is verpakt in een ronde aluminium blisterverpakking (een Rotadisk) met 4 regelmatig verdeelde compartimenten. Een door inademen geactiveerde plastic inhalator (een Diskhaler) wordt gebruikt voor het toedienen van de doses (de inhoud van twee compartimenten vormt een dosis) uit de blisterverpakking en wordt meegeleverd in de verpakking.

De verpakking bestaat uit 5 Rotadisks (4 compartimenten per Rotadisk) en een Diskhaler.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhalator (Diskhaler) moet eerst worden geladen met een ronde blisterverpakking die in de aparte compartimenten het inhalatiepoeder bevat. Bij gebruik van de inhalator worden deze compartimenten doorboord en door diep in te ademen kan het poeder via het mondstuk worden geïnhaleerd in de luchtwegen. Voor gedetailleerde instructies voor gebruik: zie de patiëntenbijsluiter

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
030-6938100
ninfo@gsk.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 24094

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 1999
Datum van laatste hernieuwing: 2 oktober 2008

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.3, 4.5, 4.6, 4.9, 5.1, 5.2 en 5.3: 6 september 2018