FASS

Relenza

GlaxoSmithKline

Inhalationspulver, avdelad dos 5 mg/dos
(vitt till benvitt pulver)

Antiviralt medel

Aktiv substans:
Zanamivir

ATC-kod:
J05AH01

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-12

Indikationer

Behandling av influensa

Relenza är indicerat för behandling av influensa A och B hos vuxna och barn (≥5 år) med typiska influensasymtom när influensa cirkulerar i samhället.

Förebyggande av influensa

Relenza är indicerat som profylax mot influensa A och B hos vuxna och barn (≥5 år) efter exposition för smitta vid kontakt med en person med kliniskt diagnostiserad influensa i ett hushåll (se Farmakodynamik för barn i åldern 5-11 år). Under exceptionella omständigheter kan Relenza övervägas som säsongsprofylax av influensa A och B vid ett utbrott i samhället (t.ex. då stammarna i vaccinet inte överensstämmer med de cirkulerande eller vid en pandemisk situation).

Relenza är inte en ersättning för influensavaccination. Den lämpliga användningen av Relenza för förebyggande av influensa ska bedömas från fall till fall beroende på omständigheterna och populationen som behöver skydd.

Vid användning av antivirala läkemedel för behandling och förebyggande av influensa ska hänsyn tas till officiella rekommendationer, variabiliteten i epidemiologin och sjukdomens påverkan i olika geografiska områden och patientpopulationer.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Kontraindicerat för patienter med mjölkproteinallergi.

Dosering

Andra läkemedel för inhalation t.ex. astmamediciner, ska tas före administrering av Relenza (se Varningar och försiktighet).

Behandling av influensa

Behandlingen ska starta så snart som möjligt inom 48 timmar efter symtomdebut hos vuxna och inom 36 timmar efter symtomdebut hos barn.

Relenza administreras till luftvägarna genom oral inhalation, med hjälp av bipackad inhalator (Diskhaler) (se avsnitt Steg-för-steg instruktion-Hur du använder Relenza Diskhaler i bipacksedeln för korrekt användning, inklusive rengöring av Diskhaler.). Vid varje inhalation används en avdelad dos (innehållet i ett blister).

Den rekommenderade dosen för behandling av influensa hos vuxna och barn från 5 år är 2 inhalationer (2x5 mg) 2 gånger dagligen i 5 dagar, vilket ger en daglig inhalerad dos på 20 mg.

Förebyggande av influensa

Profylax efter exponering

Den rekommenderade dosen av Relenza för förebyggande av influensa, efter nära kontakt med en individ, är 2 inhalationer (2 x 5 mg) 1 gång dagligen i 10 dagar. Behandlingen ska påbörjas så snart som möjligt och inom 36 timmar efter exponering av en infekterad person.

Säsongsprofylax

Den rekommenderade dosen av Relenza för förebyggande av influensa vid ett samhällsutbrott är 2 inhalationer (2 x 5 mg) 1 gång dagligen i upp till 28 dagar.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Ingen dosjustering behövs (se Farmakokinetik).

Äldre patienter:
Ingen dosjustering behövs (se Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Eftersom endast ett begränsat antal patienter med svår astma eller annan kronisk luftvägssjukdom, patienter med instabila kroniska sjukdomar eller patienter med nedsatt immunförsvar har behandlats hittills (se Farmakodynamik), har det inte varit möjligt att visa effekt och säkerhet av RELENZA hos dessa patientgrupper. Beroende på begränsade och ofullständiga data har inte effektiviteten av Relenza som förebyggande av influensa kunnat visas på sjukhemsinrättningar. Effekten av zanamivir vid behandling av äldre patienter ≥65 år har inte heller fastställts (se Farmakodynamik).

Mycket sällsynta fall av bronkospasm och/eller försämring av lungfunktionen, vilken kan vara akut och/eller allvarlig, har rapporterats hos patienter som behandlats med Relenza. Några av dessa patienter hade inte tidigare någon känd lungsjukdom. Patienter som upplever sådana reaktioner ska avbryta behandlingen med Relenza och omedelbart uppsöka sjukvården.

På grund av den begränsade erfarenheten hos patienter med svår astma måste en noggrann riskbedömning i förhållande till den förväntade nyttan göras.
Relenza ska inte administreras om inte noggrann medicinsk övervakning och lämpliga kliniska resurser finns att tillgå vid eventuell bronkkonstriktion. Patienter med kontinuerlig astma eller svår KOL ska erhålla optimal behandling av den underliggande sjukdomen vid behandling med Relenza.

Om zanamivir anses vara en lämplig behandling för en patient med astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom, måste patienten informeras om den potentiella risken för bronkospasm vid Relenza-behandling. Patienten ska dessutom ha en snabbverkande bronkdilaterare tillgänglig. Patienter som står på underhållsbehandling med bronkdilaterare, ska rådas ta denna medicin före Relenza (se Dosering).

Zanamivir inhalationspulver får inte göras om till en extempore vätska för administrering via nebulisator eller mekanisk ventilation. Det har förekommit rapporter om patienter som behandlats på sjukhus med influensa och som erhållit en lösning gjord av zanamivir inhalationspulver via nebulisator eller mekanisk ventilation. En av dessa rapporter inkluderade ett dödsfall där det rapporterats att laktosen i beredningen har täppt till utrustningen och förhindrat den från att fungera tillfredställande. Zanamivir inhalationspulver får endast administreras via det hjälpmedel som tillhandahålls (se Dosering).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

Relenza är inte en ersättning för influensavaccination och användning av Relenza ska inte påverka bedömningen av vilka individer som bör få den årliga vaccinationen. Skyddet mot influensa varar endast så länge som Relenza administreras.

Relenza ska bara användas för behandling och förebyggande av influensa när pålitliga epidemiologiska data indikerar att influensa cirkulerar i samhället.

Relenza är verksamt enbart mot sjukdom orsakad av influensavirus. Det finns inget som tyder på att Relenza har effekt på sjukdom orsakad av något annat än influensavirus.

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats vid användningen av Relenza hos patienter med influensa, speciellt hos barn och ungdomar. Patienter bör därför övervakas noggrant med avseende på beteendeförändringar och fördelarna gentemot riskerna med fortsatt behandling ska övervägas noga för varje patient (se Biverkningar).

Interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka zanamivir
Zanamivir elimineras via filtration i njurarna. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner är osannolika.

Zanamivirs potential att påverka andra läkemedel
Zanamivir hämmar inte cytokrom P450-(CYP)-enzymerna CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4. *Z*anamivir påverkar inte heller de renala transportproteinerna OAT1, 2, 3 och 4, OCT1 och 2, OCT2-A, OCT3 eller urat-transportören hURAT1.

Zanamivir givet dagligen i 28 dagar försämrade inte immunsvaret på influensavaccin.

Graviditet

Den systemiska exponeringen av zanamivir är låg efter inhalation. Dock finns det inte någon information om överföring av zanamivir över placenta hos människa. Det finns begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av zanamivir till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Relenza under graviditet, såvida inte kvinnans kliniska tillstånd är sådant att den möjliga nyttan för modern signifikant överväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Den systemiska exponeringen för zanamivir är låg efter inhalation. Dock finns det inte någon information om utsöndring av zanamivir i bröstmjölk. En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om man ska avbryta/avstå från behandling med Relenza efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier visar inga kliniskt betydelsefulla effekter av zanamivir på hanars eller honors fertilitet (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

Zanamivir har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Sällsynta fall av akut bronkospasm och/eller försämrad lungfunktion efter användning av Relenza har rapporterats hos patienter med underliggande lungsjukdom (astma, KOL). Även hos patienter utan tidigare lungsjukdom finns mycket sällsynta fall rapporterade (se Varningar och försiktighet).
De biverkningar som anses möjligt relaterade till behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanlig (>1/10), vanlig (≥1/100, <1/10), mindre vanlig (≥1/1000, <1/100), sällsynt (≥1/10 000, <1/1000), mycket sällsynt (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Immunsystemet

Mindre vanliga:	Allergiliknande reaktioner inkluderande orofaryngealt ödem
Sällsynta:	Anafylaktisk/ anafylaktoida reaktioner, ansiktsödem

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:	Vasovagal-liknande reaktioner har rapporterats hos patienter med influensa symtom, såsom feber och dehydrering, kort efter inhalation av zanamivir.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga:	Bronkospasm, dyspné, åtstramning eller konstriktion av svalget

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	Utslag
Mindre vanliga:	Urtikaria
Sällsynta:	Svåra hudreaktioner inkluderande erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

Psykiatriska störningar och störningar av nervsystemet
Krampanfall och psykiatriska händelser såsom sänkt grad av medvetande, onormalt beteende, hallucinationer och delirium har rapporterats vid användningen av Relenza hos patienter med influensa. Symtomen rapporterades främst hos barn och ungdomar. Krampanfall och psykiatriska symtom har även rapporterats hos patienter med influensa som inte använt Relenza.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom

Rapporterade kliniska tecken och symtom vid överdosering av inhalerat zanamivir är likartade de som observeras med terapeutiska doser av inhalerat zanamivir och/eller den bakomliggande sjukdomen.

Behandling

Eftersom zanamivir har låg molekylvikt, låg proteinbindningsgrad och liten distributionsvolym, förväntas det avlägsnas med hemodialys. Ytterligare behandling ska sättas in enligt kliniska indikationer eller i enlighet med Giftinformationscentralens rekommendationer.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Zanamivir är en selektiv inhibitor av neuraminidas, som är ett enzym på influensavirusets yta. Hämning av neuraminidas *in vitro* sågs vid mycket låga koncentrationer av zanamivir (50% inhibition vid 0,64 nM – 7,9 nM hos stammar av influensa A och B). Viralt neuraminidas underlättar frisättningen av nyligen bildade viruspartiklar från infekterade celler och kan också underlätta virus penetration av mucus in till epitelcellernas yta och därmed möjliggöra infektion av andra celler. Hämningen av neuraminidas återspeglas i såväl *in vitro*- som *in vivo*-aktivitet mot replikationen av influensa A- och B-virus, och omfattar alla kända neuraminidassubtyper hos influensa A-virus.

Zanamivir verkar extracellulärt. Det reducerar spridningen av både influensa A- och B-virus genom att hämma frisättningen av smittsamma influensavirioner från epitelceller i luftvägarna.

Replikation av influensavirus sker i luftvägarnas ytliga epitel. Effekten av zanamivir givet lokalt i luftvägarna är bekräftad i kliniska studier.

Resistens

Resistensselektion under behandling med zanamivir är sällsynt. Minskad känslighet för zanamivir är kopplat till mutationer som leder till förändringar av aminosyrorna i viralt neuraminidas eller viralt hemagglutinin eller båda. Mutationer i neuraminidas som medfört minskad känslighet för zanamivir har förekommit då zanamivir använts för behandling av humana virus och virus med zoonotisk potential: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Mutationen Q136K (A/H1N1 och A/H3N2) i neuraminidas medför hög resistens mot zanamivir men den selektionen sker under cellodling och inte under behandling.

Den kliniska effekten av den lägre känsligheten hos dessa virus är inte känd och effekterna av specifika mutationer på viruskänslighet mot zanamivir kan eventuellt skilja sig åt mellan olika virusstammar.

Korsresistens

Korsresistens mellan zanamivir och oseltamivir eller peramivir har observerats i analyser av neuraminidashämning. Ett antal mutation er i neuraminidas som uppkommer under behandling med oseltamivir och peramivir har resulterat i minskad känslighet för

zanamivir. Den kliniska effekten av mutationer kopplade till minskad känslighet för zanamivir och andra neuraminidashämmare varierar och kan eventuellt skilja sig åt mellan olika virusstammar.

Den vanligaste mutationen hos neuraminidas som leder till resistens är H275Y som är kopplad till nedsatt känslighet för peramivir och oseltamivir. Denna mutation har ingen effekt på zanamivir, och virus med H275Y bibehåller därför full känslighet för zanamivir.

Klinisk erfarenhet

Behandling av influensa

Relenza lindrar symtomen vid influensa och förkortar mediantiden med influensasymtom med 1,5 dagar (intervall 1,0 – 2,5 dagar) hos vuxna, se tabell. Mediantiden till lindring av influensasymtom hos äldre (≥ 65 år) och barn i åldern 5-6 år minskades inte signifikant. Effekten av Relenza har visats hos för övrigt friska vuxna när behandlingen startade inom 48 timmar och hos för övrigt friska barn när behandlingen startade inom 36 timmar efter symptomdebut. Ingen effekt har dokumenterats hos patienter med afebril sjukdom (<37,8°C).

Sex centrala fas III-, randomiserade, placebo-kontrollerade, parallellgrupp, multicenterstudier (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI 30012 och NAI30009) har genomförts med zanamivir vid behandling av influensa A och B, som erhållits på naturlig väg. Till studie NAI30008 rekryterades endast patienter med astma (n=399), KOL (n=87) eller astma och KOL (n=32), till studie NAI30012 rekryterades endast äldre (≥65 år) patienter (n=358) och till studie NAI30009 (n=471) rekryterades barn, 5-12

år. ITT (Intent to Treat) populationen i dessa sex studier var 2942 patienter av vilka 1490 fick zanamivir i dosen 10 mg 2 gånger dagligen genom oral inhalation. Den primära utvärderingsvariabeln var identisk i alla sex fas III-studierna, d.v.s. tid till lindring av kliniskt signifikanta tecken och symtom på influensa. I alla sex fas III-studierna definierades lindring som avsaknad av feber (d.v.s. temperatur <37,8 ºC och ingen feberkänsla (”samma som normal/ingen” i NAI30012) och ’ingen’ (”samma som normal/ingen” i NAI30012) eller ”mild” huvudvärk, myalgi, hosta och halsont under 24 timmar.

Jämförelse av mediantid (dagar) till lindring av influensasymtom: Influensapositiv population

Studie	**Placebo**	**Zanamivir** 10 mg inhalation två gånger dagligen	**Skillnad i dagar**	**(95 % CI)** **p-värde**
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
Kombinerad analys av NAIB3001,	n=558	n=609		

NAIA3002 och NAIB3002	6,5	5,0	1,5	(1,0, 2,0) <0,001
Astma/KOL studie NAI30008	n=153 7,0	N=160 5,5	1,5	(0,5, 3,25) 0,009
"Äldre"-studie NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 till 3,25) 0,609
Barnstudie NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5, 2,0) <0,001

Skillnaden i tid till lindring av symtomen var i ITT-populationen 1,0 dagar (95 % CI: 0,5 till 1,5) i den kombinerade analysen av NAIB3001, NAIA3002 och NAIB3002, 1,0 dagar (95 % CI: 0 till 2) i studie NAI30008,1,0 dagar (95 % CI: 1,0 till 3,0) i studie NAI30012 och 0,5 dagar (95 % CI: 0 till 1,5) i studie NAI30009. Data är begränsade för barn tillhörande medicinska riskgrupper..

I en kombinerad analys av patienter med influensa B (n=163), inkluderande 79 patienter som behandlades med zanamivir, påvisades 2,0 dagars skillnad i tid till symtomlindring till fördel för zanamivir (95 % CI: 0,5 till 3,50) jämfört med placebo.

I den poolade analysen av tre fas III-studier på influensapositiva, övervägande friska vuxna, förekom komplikationer hos 152/558 (27 %) i placebogruppen och hos 119/609 (20 %) i zanamivirgruppen (relativ risk zanamivir:placebo 0,73; 95 % CI: 0,59 till 0,90, p=0,004). I studie NAI30008 som inkluderade patienter med astma och KOL förekom komplikationer hos 56/153 (37 %) av de influensapositiva som fick placebo och hos 52/160 (33

%) av de influensapositiva som fick zanamivir (relativ risk zanamivir:placebo 0,89; 95 % CI: 0,65 till 1,21, p=0,520). I studie NAI30012 som inkluderade äldre förekom komplikationer hos 46/114 (40 %) av de influensapositiva som fick placebo, och hos 39/120 (33 %) av de influensapositiva som fick zanamivir (relativ risk zanamivir:placebo 0,80, 95 % CI: 0,57 till 1,13, p=0,256). I barnstudien NAI30009 var incidensen för komplikationer 41/182 (23 %) hos influensapositiva i placebogruppen och 26/164 (16 %) hos influensapositiva i zanamivirgruppen (relativ risk zanamivir:placebo 0,70; 95 % CI: 0,45 till 1,10, p=0,151).

I en placebokontrollerad studie på patienter med övervägande mild/måttlig astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) var det ingen kliniskt signifikant skillnad i FEV_1 eller PEF mellan zanamivir och placebo mätt under behandling eller efter avslutad behandling.

Förebyggande av influensa

Effekten av Relenza som förebyggande av naturligt förekommande influensa har visats i två preventionsstudier efter exponering i hushåll och två säsongsprofylaxstudier under influensautbrott i samhället. Den primära effektvariabeln i dessa studier var förekomst av symtomatisk, laboratoriebekräftad influensa definierad som förekomst av två eller fler av följande symtom: oral temperatur 37,8 °C eller feberkänsla, hosta, huvudvärk, halsont eller myalgi; och laboratoriekonfirmering av influensa i cellkultur, med PCR eller serokonversion (definierad som 4-faldig ökning av antikroppar i konvalescentserum jämfört med akutserum).

Profylax efter exponering

I två studier utvärderades post-expositionsprofylax hos hushållskontakter till ett indexfall. Inom 1,5 dagar efter de första symtomen hos ett indexfall, randomiserades varje hushåll (inkluderande alla familjemedlemmar ≥5 år gamla) till inhalation en gång dagligen av Relenza 10 mg eller placebo i 10 dagar. Endast i den första studien randomiserades indexfallet till samma behandling (Relenza eller placebo) som de andra medlemmarna i hushållet. I denna studie reducerades proportionen av hushåll med åtminstone ett nytt fall av symtomatisk influensa från 19 % (32 av 168 hushåll) med placebo till 4 % (7 av 169 hushåll) med Relenza (79 % skyddseffekt; 95 % CI: 57 % till 89 %, p<0,001). I den andra studien behandlades inte indexfallet och incidensen för symtomatisk influensa reducerades från 19 % (46 av 242 hushåll) med placebo till 4 % (10 av 245 hushåll) med Relenza (81 % skyddseffekt; 95 % CI: 64 % till 90 %, p<0,001). Resultaten var liknande i subgrupperna med influensa A eller B. I dessa studier som inkluderade totalt 2128 kontaktfall var 553 barn i åldern 5-11 år och av dessa var 123 barn 5-6 år. Incidensen av symtomatisk laboratoriefastställd influensa i åldersgruppen 5- till 6-åringar (placebo kontra zanamivir) var 4/33 (12 %) kontra 1/28 (4 %) i den första studien och 4/26 (15 %) kontra 1/36 (3 %) i den andra studien, vilket förefaller överensstämma med äldre ålderskategorier. Eftersom studierna inte var dimensionerade för att fastställa skyddseffekt i de individuella ålderskategorierna, har ingen formell subgruppsanalys utförts.

Säsongsprofylax

I två säsongsprofylaxstudier utvärderades Relenza 10 mg kontra placebo inhalerat en gång dagligen i 28 dagar under ett influensautbrott. I den första studien vilken omfattade

ovaccinerade i övrigt friska vuxna i åldern ≥18 år reducerades incidensen av symtomatisk influensa från 6,1 % (34 av 554) med placebo till 2,0 % (11 av 553) med Relenza (67 % skyddseffekt; 95 % CI: 39 % till 83 %, p<0,001). Den andra studien omfattande individer bosatta i samhället i åldern ≥12 år med hög risk för komplikationer vid insjuknande i influensa och 67 % av deltagarna hade fått vaccin under den säsong då studien genomfördes. Hög risk definierades som individer i åldern ≥65 år och individer med kroniska lung- och/eller hjärtsjukdomar eller med diabetes mellitus. I denna studie reducerades incidensen av symtomatisk influensa från 1,4 % (23 av 1685) med placebo till 0,2 % (4 av 1678) med Relenza (83 % skyddseffekt; 95 % CI: 56 % till 93 %, p<0,001).

På grund av begränsade och ofullständiga data har effekten av Relenza som prevention av influensa på sjukhemsinrättningar inte fastställts.

Farmakokinetik

Absorption: Farmakokinetiska studier på människa har visat att den absoluta orala biotillgängligheten av läkemedlet är låg (medelvärde 2 %, spridning 1 %-5 %). Liknande studier med oralt inhalerat zanamivir indikerar att ungefär 4 %-17 % av läkemedlet absorberas systemiskt och maximala serumkoncentrationer nås i allmänhet inom 1-2 timmar. Den låga absorptionen av läkemedlet resulterar i låga systemkoncentrationer och den systemiska exponeringen efter oral inhalation är låg. Det finns inga belägg för att farmakokinetiken förändras efter upprepade orala inhalationsdoser.

Distribution: Zanamivir binds inte till proteiner (<10 %). Distributionsvolymen för zanamivir hos vuxna är cirka 16 l, vilket i det närmaste motsvarar volymen av extracellulärt vatten. Efter oral inhalation deponeras zanamivir i höga koncentrationer i luftvägarna vilket medför att läkemedlet distribueras till platsen för influensainfektionen.

Metabolism: Zanamivir utsöndras oförändrat av njurarna och metaboliseras ej.

Eliminering: Zanamivir givet som oral inhalation har en halveringstid i serum på 2,6 till 5,05 timmar. Det elimineras enbart genom filtration i njurarna. Total-clearance, approximativt baserat på urinclearance, varierar från 2,5 till 10,9 l/tim Renal eliminering är avslutad inom 24 timmar.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Inhalation av zanamivir resulterar i att ca 4 %-17 % av den inhalerade dosen absorberas. I en studie där en engångsdos zanamivir intravenöst gavs till en grupp av patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, togs prover efter en dos på 2 mg eller två till fyra gånger den förväntade exponeringen vid inhalation. Då normaldosering används (10 mg 2 gånger dagligen) är den predikterade exponeringen på femte dagen 40 gånger lägre än vad som tolererades av friska personer efter upprepad intravenös administrering. Någon dosjustering rekommenderas ej med tanke på den lokala koncentrationens betydelse, den låga systemiska exponeringen och tidigare tolerans för mycket högre exponeringar.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Zanamivir metaboliseras ej. Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter: Vid en daglig dos på 20 mg är biotillgängligheten låg (4 %-17 %) och till följd av detta utsätts patienten inte för någon signifikant systemisk exponering av zanamivir. Det är osannolikt att den eventuella förändring av farmakokinetiken som kan inträda vid hög ålder har någon klinisk betydelse och någon ändrad dos rekommenderas ej.

Barn: I en öppen endosstudie utvärderades zanamivirs farmakokinetik hos 16 barn i åldern 6 till 12 år som använde beredningsformen pulver (10 mg) för inhalation (Diskhaler inhalator). Den systemiska exponeringen var liknande som för 10 mg inhalationspulver till vuxna, men variationen var stor i alla åldersgrupper och mer uttalad bland de yngsta barnen. Fem patienter uteslöts på grund av att serumkoncentrationerna var för låga vid alla tidpunkter eller 1,5 timmar efter dosering, vilket tyder på inadekvat läkemedelstillförsel.

Prekliniska uppgifter

Allmäntoxikologiska studier tydde inte på någon signifikant toxicitet av zanamivir. Zanamivir var inte genotoxiskt och inga kliniskt relevanta tecken på karcinogenicitet observerades i långtidsstudier på råtta och mus.

Efter intravenös administrering av zanamivir i doser upp till 90 mg/kg/dag observerades inga läkemedelsrelaterade missbildningar, maternell toxicitet eller embryotoxicitet hos dräktiga råttor eller kaniner eller deras foster. I ytterligare en embryofetal utvecklingsstudie på råtta, med subkutan administrering av zanamivir, påvisades vid den högsta dosen 80 mg/kg tre gånger dagligen (totalt 240 mg/kg/dag, dagligen) en

ökad incidens av en rad mindre skeletala och viscerala förändringar och varianter hos den exponerade avkomman, varav de flesta låg inom bakgrundsfrekvensen i den historiska förekomsten hos den studerade stammen. Baserat på AUC-mätningar gav dosen 80 mg/kg (240 mg/kg/dag) en exponering som var cirka 1000 gånger högre än exponeringen hos människa vid den kliniskt inhalerade dosen. I den peri- och postnatala utvecklingsstudie som utfördes på råtta påvisades ingen kliniskt betydelsefull påverkan på avkommans utveckling.

Intravenösa doser upp till 90 mg/kg/dag av zanamivir påverkade inte fertiliteten eller reproduktionsfunktionen hos behandlade han- och honråttor eller hos efterföljande generation.

Innehåll

Varje avdelad dos (ett blister) innehåller: Zanamivir 5 mg, laktosmonohydrat (cirka 20 mg, som innehåller mjölkprotein).
Varje avgiven inhalation (den mängd som lämnar munstycket på Diskhaler) innehåller 4,0 mg zanamivir.

Miljöpåverkan

Zanamivir

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av zanamivir kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.
Nedbrytning: Zanamivir är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Zanamivir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R)/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 1.16 $x10^{-5}$ µg/L

Where:
A = 0.085 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.
R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
P = number of inhabitants in Sweden = 10 $*10^{6}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of zanamivir is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 µg/L.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae:
No data

Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) > 1,000,000 µg/L (OECD 202) (Reference 6)
NOEC > 1,000,000 µg/L

Water flea (Daphnia magna):
Chronic toxicity
EC50 21 days (reproduction) > 100,000 µg/L (OECD 211) (Reference 8)
NOEC = 100,000 µg/L

Fish:
Acute toxicity
No data

Other ecotoxicity data:
EC50 3 hours (Inhibition) =1,000,000 µg/L (OECD 209) (Reference 5)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the short-term toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of zanamivir cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

0.1% degradation in 28 days (OECD 301B) (Reference 7)

Inherent degradability:

No Data

50% primary (loss of parent) degradation in 3 days

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-life, pH 7 > 1 year (OECD 111) (Reference 4)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Zanamivir is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. The phrase “Zanamivir is potentially persistent” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow < 1 at pH 7 (OECD 107) (Reference 3)

Log Dow at pH 5 < 1

Log Dow at pH 7 < 1

Log Dow at pH 9 < 1

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Zanamivir has been shown to be renally excreted as unchanged drug, and does not undergo metabolism. In vitro studies demonstrated that zanamivir did not affect the activity of a range of probe substrates for cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A/2, A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) in human hepatic microsomes, nor did it induce cytochrome P450 expression in rats, suggesting that metabolic interactions between zanamivir and other drugs are unlikely in vivo.

The serum half-life of zanamivir following administration by oral inhalation ranges from 2.6 to 5.05 hours. It is entirely excreted unchanged in the urine. Total clearance ranges from 2.5 to 10.9 L/h as approximated by urinary clearance. Renal elimination is completed within 24 hours (Reference 2).

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Relenza (Zanamivir) 5 mg dose Inhalation Powder. GlaxoSmithKline, May 2011.
3. Croudace CP, Stanley RD and Cornish SK. GG167: Determination of Octanol-Water Partition Coefficient. Report No. BL5269/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.

4. Croudace CP, Stanley RD and Cornish SK. GG167: Hydrolysis as a Function of pH. Report No. BL5270/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
5. Croudace CP and Latham M. GG167: Determination of Activated Sludge respiration Inhibition. Report No. BL5272/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
6. Croudace CP, Banner AJ and Magor SE. GG167: Acute Toxicity to Daphnia magna. Report No. BL5271/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
7. Long KWJ and Demsey M. GG167: Aerobic Biodegradation in Water. Report No. BL5375/B. Brixham Environmental Laboratory, January 1996.
8. Goodband TJ. Zanamivir: Daphnid, Ceriodaphnia dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/1209. Safepharm Laboratories Limited, July 2006.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Inhalatorn (Diskhaler) laddas med en dosskiva innehållande inhalationspulver förpackade individuellt i avdelade doser (blister). Dessa punkteras vid användning av inhalatorn, och pulvret kan sedan inhaleras via munstycket ner i luftvägarna vid en djup inandning. En detaljerad bruksanvisning medföljer förpackningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver, avdelad dos 5 mg/dos vitt till benvitt pulver
5 x 4 dos(er) blister, 205:14, F