

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Relenza 5 mg/dos, inhalationspulver, avdelad dos

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avdelad dos inhalationspulver (ett blister) innehåller 5 mg zanamivir. Varje avgiven inhalation (den mängd som lämnar munstycket på Diskhaler) innehåller 4,0 mg zanamivir.

Hjälpämne med känd effekt

Laktosmonohydrat (cirka 20 mg, som innehåller mjölkprotein).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos. Vitt till benvitt pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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 avsnitt 5.1 för barn i åldern 5-11 år). Under exceptionella omständigheter kan Relenza övervägas som säsongprofylax 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Andra läkemedel för inhalation t.ex. astmamediciner, ska tas före administrering av Relenza (se avsnitt 4.4).

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). 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 två inhalationer (2x5 mg) två gånger dagligen i fem dagar, vilket ger en daglig inhaled 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 två inhalationer (2 x 5 mg) en 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) en gång dagligen i upp till 28 dagar.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter:

Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kontraindicerat för patienter med mjölkproteinallergi.

4.4 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 avsnitt 5.1), 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 avsnitt 5.1).

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 avsnitt 4.2).

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 avsnitt 4.2).

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

influenza 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 avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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. Zanamivir 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 avsnitt 5.3).

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 bröstmjolk. 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 avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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 avsnitt 4.4).

De biverkningar som anses möjligt relaterade till behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och 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, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Bronkospasm, dyspné,
åttstramning 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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, neuraminidashämmare

ATC kod: J05AH01

Verkningsmekanism

Zanamivir är en selektiv inhibitor av neuraminidas, som är ett enzym på influensavirusets yta. Hämmning 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 viruspenetration av mucus in till epitelcellernas yta och därmed möjliggöra infektion av andra celler. Hämmningen 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 mutationer 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 ($<37,8^{\circ}\text{C}$).

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 två 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 $< 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 da gar	(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
	n=141	n=136		

NAIB3002	7,5	5,0	2,5	(1,0, 4,0) <0,001
Kombinerad analys av NAIB3001, NAIA3002 och NAIB3002	n=558 6,5	n=609 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 placebogrupper 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 placebogrupper 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 FEV₁ 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 säsongspylaxstudier 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 symptomatisk 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 symptomatisk 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 symptomatisk 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 inhaled 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 symptomatisk 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 symptomatisk 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 inhaled 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 inhalede 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 upprepade 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 råttor, 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 visceral 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 inhalede dosen. I den peri- och postnatala utvecklingsstudie som utfördes på råttor 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.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller mjölkprotein).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

10 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Relenza inhalationspulver är förpackat i runda Rotadisk-dosskivor av aluminium, med fyra avdelade doser (blister) jämnt placerade på skivan. En inandningsdriven inhalator tillverkad i plast, Diskhaler, avsedd för administrering av doser (innehållet i 2 blister utgör en dos) från dessa dosskivor, finns i förpackningen.

Förpackningen innehåller 1 eller 5 Rotadisk-dosskivor och en Diskhaler.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig 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.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14997

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1999-02-09

Förnyat godkännande: 2008-10-02

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-09-21