

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relenza 5 mg/annos inhalaatiojauhe, annosteltu

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen inhalaatiojauhetta sisältävä läpipainoannos sisältää 5 mg tsanamiviiriä. Jokainen potilaan saama inhalaatioannos (ts. Diskhalerin suukappaleesta saatava lääkemäärä) sisältää 4,0 mg tsanamiviiriä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
laktoosimonohydraatti (noin 20 mg, sisältää maitoproteiinia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu. Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Influenssan hoito

Influenssa A:n ja B:n hoito aikuisilla ja 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla, joilla esiintyy tyypillisiä influenssan oireita, silloin kun influenssaa on liikkeellä ko. alueella.

#### Influenssan ehkäisy

Influenssa A:n ja B:n altistuksen jälkeinen ehkäisy aikuisilla ja 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla sen jälkeen, kun henkilö on ollut kontaktissa samassa taloudessa asuvan, kliinisesti diagnosoidun henkilön kanssa (ks. kohta 5.1 – lapset iältään 5-11 vuotta). Poikkeusolosuhteissa Relenzaa voidaan harkita käytettäväksi kausiluontoiseen influenssa A:n ja B:n profylaksiin influenssan puhjetessa ko. alueella (esim. jos saatavilla oleva rokote ei vastaa kiertävää influenssaa tai jos kyseessä on pandemia).

Relenza ei ole influenssarokotuksen korvike. Relenzan asianmukaisesta käytöstä influenssan ehkäisyyn tulee päättää tapauskohtaisesti, riippuen olosuhteista ja suojaa vaativasta väestöstä.

Kun käytetään viruslääkkeitä influenssan hoitoon ja ehkäisyyn, tulisi ottaa huomioon viralliset ohjeet, epidemiologian vaihtelu ja taudin vaikutus eri maantieteellisillä alueilla ja potilaspopulaatioissa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Inhaloitavat lääkkeet, esim. astmalääkkeet, on otettava ennen Relenzaa (ks. kohta 4.4)

#### Influenssan hoito

Hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pian, aikuisilla 48 tunnin kuluessa ja lapsilla 36 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta.

Relenza inhaloidaan hengitysteihin Diskhaler-inhalaattoria käyttäen (ks. pakkausselosteen kohdasta ”Relenza-Diskhalerin yksityiskohtaiset käyttöohjeet” oikeaa käyttöä koskevat ohjeet, mukaan lukien laitteen puhdistaminen). Yksi läpipainoannos tulisi käyttää jokaiseen inhalaatioon.

Suositteltu kerta-annos influenssan hoitoon on aikuisille ja yli 5-vuotiaille lapsille 2 inhalaatiota (2 x 5 mg) kahdesti vuorokaudessa viiden päivän ajan. Kokonaisannos vuorokaudessa on 20 mg.

### **Influenssan ehkäisy**

#### Altistuksen jälkeinen profylaksi

Relenzan suositeltu annos läheisen kontaktin jälkeiseen influenssan ehkäisyyn on kaksi inhalaatiota (2 x 5 mg) kerran päivässä 10 päivän ajan. Hoito tulisi aloittaa mahdollisimman pian, 36 tunnin kuluessa altistuksesta infektoituneen henkilön kanssa.

#### Kausiluonteinen profylaksi

Relenzan suositeltu annos influenssan ehkäisyyn influenssan puhjetessa ko. alueella on 2 inhalaatiota (2 x 5 mg) kerran päivässä enintään 28 päivää.

*Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta:* Annoksen muutos ei ole tarpeen. (ks. kohta 5.2.)

*Iäkkäät potilaat:* Annoksen muutos ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2.).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vasta-aiheinen potilaille, joilla on maitoproteiini-allergia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Relenzan tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole voitu osoittaa potilailla, joilla on vaikea astma tai muita vaikea-asteisia kroonisia hengityselinsairauksia, kroonisia epästabiileja sairauksia tai joiden immuunivaste on heikentynyt, koska tällaisia potilaita on hoidettu Relenzalla vain rajoitettu määrä (ks. kohta 5.1.). Rajallisista ja epätäydellisistä tiedoista johtuen Relenzan tehokkuutta influenssan ehkäisyyn hoitolaitoksissa ei ole osoitettu. Tsanamiviirin tehokkuutta influenssan hoitoon ei ole myöskään osoitettu iäkkäillä  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.1.).

Relenzalla hoidetuilla potilailla on erittäin harvinaisina tapauksina todettu bronkospasmia ja/tai hengitystoiminnan heikentymistä, joka voi olla akuuttia ja/tai vakavaa. Muutamilla näistä potilaista ei ollut ennestään mitään hengityselinsairautta. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilaan tulee lopettaa Relenzan käyttö ja ottaa välittömästi yhteys lääkäriin.

Rajallisesta kokemuksesta johtuen vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden kohdalla riskiä on verrattava huolellisesti odotettuun hyötyyn. Tällaisille potilaille ei pidä antaa Relenza:a ellei lääkäri voi seurata potilasta tiiviisti ja ellei ole mahdollista käyttää asianmukaisia kliinisiä laitteita mahdollisessa bronkoonstriktiotapauksessa. Jatkuvaa astmaa tai vaikeaa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla perussairauden hoito olisi optimoitava Relenza-hoidon aikana.

Jos tsanamiviiri katsotaan aiheelliseksi astmaa tai keuhkohtaumatautia sairastaville potilaille, heitä tulee informoida Relenzan yhteydessä esiintyvistä mahdollisista bronkospasmin vaarasta ja kehottaa pitämään nopeasti vaikuttava bronkodilataattori saatavilla. Bronkodilatoivaa ylläpitolääkitystä käyttäviä potilaita on neuvottava ottamaan bronkodilataattori ennen Relenzaa (ks. kohta 4.2.).

Tsanamiviiri-inhalaatiojauheesta ei saa valmistaa ex tempore -liuosta annosteltavaksi nebulisaation tai mekaanisen ventiloinnin avulla. Influenssan takia sairaalahoitossa olleiden potilaiden on raportoitu saaneen nebulisaation tai mekaanisen ventiloinnin avulla tsanamiviiri-inhalaatiojauheesta valmistettua

liuosta. Yhdessä tapauksessa on raportoitu kuolemantapaus, jossa tämän formulaation sisältämä laktoosi on tukkinut laitteen ja estänyt sitä toimimasta kunnolla. Tsanamiviiri-inhalaatiojauheen saa antaa vain pakkauksessa olevaa laitetta käyttäen (ks. kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssiongelma, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

Relenza ei ole influenssarokotuksen korvike eikä Relenzan käyttö saa vaikuttaa henkilöiden vuosittaisen rokottamistarpeen arviointiin. Suoja influenssaa vastaan kestää vain niin kauan kuin Relenzaa käytetään. Relenzaa tulisi käyttää influenssan hoitoon ja ehkäisyyn vain silloin kun luotettavat epidemiologiset tiedot osoittavat, että influenssaa on liikkeellä ko. alueella.

Relenza tehoaa vain influenssaviruksen aiheuttamaan sairauteen. Ei ole merkkejä siitä, että Relenza tehoaisi muihin kuin influenssaviruksen aiheuttamaan sairauteen.

Relenzan antamisen yhteydessä influenssapotilailla on raportoitu neuropsykiatrisia haittatapahtumia, erityisesti lapsilla ja nuorilla. Sen vuoksi potilaiden mahdollisia muutoksia käyttäytymisessä on seurattava tarkoin ja jokaisen potilaan kohdalla on huolellisesti arvioitava hoidon jatkamisesta aiheutuvat hyödyt ja riskit (ks. kohta 4.8).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Muiden lääkkeiden mahdolliset vaikutukset tsanamiviiriin

Tsanamiviiri eliminoituu suodattamalla munuaisista. Kliinisesti merkittävät lääkeaineinteraktiot ovat epätodennäköisiä.

##### Tsanamiviirin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Tsanamiviiri ei estä sytokromi P450 (CYP)-entsyymejä CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Tsanamiviiri ei vaikuta myöskään munuaisten kuljettajaproteiineihin OAT1, 2, 3 ja 4, OCT1 ja 2, OCT2-A, OCT3 eikä uraatin kuljettajaproteiiniin hURAT1.

Tsanamiviiri annettuna 28 päivän ajan ei heikentänyt influenssarokotteen antamaa immuunivastetta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Inhalaation jälkeinen systeeminen altistus tsanamiviirille on pieni, mutta ihmisen istukan läpäisemistä koskevia tietoja tsanamiviiristä ei ole. Tsanamiviirin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoa (alle 300 raskaudesta). Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varoitoimenpiteenä on suositeltavaa välttää Relenzan käyttöä raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila ole sellainen, että mahdollinen hyöty äidille on merkittävästi suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

##### Imetys

Inhalaation jälkeinen systeeminen altistus tsanamiviirille on pieni, mutta tietoja tsanamiviirin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko/pidättäydytäänkö Relenzahoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita tsanamiviirin vaikuttavan kliinisesti merkittävästi miesten eikä naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsanamiviiri ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Relenzan käytön jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia bronkospasmia ja/tai vakavaa hengitystoiminnan heikentymistä potilailla, joilla on ennestään ollut hengityselinsairaus (astma, keuhkohtaumatauti) ja hyvin harvinaisina tapauksina potilailla, joilla ei ennestään ole ollut hengityselinsairautta (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset, jotka katsotaan ainakin mahdollisesti hoidosta johtuviksi, on lueteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen frekvenssin mukaisesti. Frekvenssit määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

### Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: allergistyyppiset reaktiot, kuten suun ja nielun turvotus

Harvinaiset: anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, kasvojen turvotus

### Hermosto

Melko harvinaiset: vasovagaalisyypisiä reaktioita pian tsanamiviiri-inhalaation jälkeen on raportoitu potilailla, joilla on influenssan oireita, kuten kuume ja dehydraatio

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: bronkospasmi, hengenahdistus, ahdistava tai kiristävä tunne kurkussa

### Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: ihottuma

Melko harvinaiset: urtikaria

Harvinaiset: vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

### Psyykkiset häiriöt ja hermosto

Kouristuksia ja psyykkisiä haittoja kuten tajunnan tason alenemista, epänormaalia käytöstä, aistiharhoja ja sekavuustiloja on raportoitu influenssapotilailla Relenzan antamisen yhteydessä. Oireita raportoitiin pääasiassa lapsilla ja nuorilla. Kouristuksia ja psyykkisiä oireita on raportoitu myös influenssapotilailla, jotka eivät ole käyttäneet Relenzaa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Inhaloidun tsanamiviirin yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut kliiniset oireet ja löydökset ovat samankaltaisia kuin inhaloidun tsanamiviirin hoitoannosten ja/tai perussa irauden yhteydessä ilmoitetut.

### Hoito

Koska tsanamiviirin molekyylipaino on pieni, proteiineihin sitoutuminen vähäistä ja jakautumistilavuus pieni, sen odotetaan poistuvan hemodialyysillä. Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen tai kansallisen myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisesti.

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Viruslääkkeet, neuraminidaasin estäjät, ATC-koodi: J05AH01.

#### *Vaikutusmekanismi*

Tsanamiviiri on selektiivinen neuraminidaasin, influenssaviruksen pintaentsyymin, inhibiittori. Neuraminidaasin inhibiitio tapahtui *in vitro* hyvin matalilla tsanamiviirin pitoisuuksilla (50 %:n inhibiitio pitoisuuksilla 0,64nM-7,9nM influenssa A:n ja B:n kantoihin). Viruksen neuraminidaasi avustaa juuri muodostuneiden viruspartikkeleiden vapautumista infektioituneista soluista ja jouduttaa viruksen pääsyä liman läpi epiteelisolujen pintaan. Näin virusinfektio pääsee leviämään muihin soluihin. Neuraminidaasientsyymin inhibiitio estää sekä influenssa A- että B-viruksen lisääntymistä *in vitro* ja *in vivo*. Tämä koskee kaikkia tunnettuja influenssa A-viruksen neuraminidaasialatyyppejä.

Tsanamiviirin vaikutus on solunulkoinen. Se vähentää sekä influenssa A- että B-viruksen lisääntymistä estämällä tartuttavien influenssavirionien vapautumista hengitysteiden epiteelisoluista. Influenssavirusten replikaatio tapahtuu hengitysteiden pintaepiteelissä. Tsanamiviirin teho paikallisesti annettuna hengitysteihin on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa.

#### *Resistenssi*

Resistenssin valikoituminen tsanamivirihoiton aikana on harvinaista. Herkkyyden vähentyminen tsanamivirille liittyy mutaatioihin, jotka johtavat aminohappomuutoksiin viruksen neuraminidaasissa tai viruksen hemagglutiniinissa tai molemmissa. Tsanamivirihoiton aikana ihmisviruksilla ja mahdollisesti zoonooseilla viruksilla on ilmennyt neuraminidaasisubstituutioita, jotka aiheuttavat herkkyyden vähenemistä tsanamivirille: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). Neuraminidaasisubstituutio Q136K (A/H1N1 ja A/H3N2) aiheuttaa voimakasta resistenssiä tsanamivirille, mutta valikoituu soluviljelmäadaptaation aikana eikä hoidon aikana.

Näiden virusten herkkyyden vähenemisen kliinistä vaikutusta ei tunneta, ja spesifisten substituutioiden vaikutukset virusten herkkyyteen saattavat olla riippuvaisia kannasta.

#### *Ristiresistenssi*

Tsanamiviirin ja oseltamiviirin tai peramiviirin välistä ristiresistenssiä on havaittu neuraminidaasin inhibitiomäärittelyissä. Osa oseltamiviiri- tai peramivirihoiton aikana ilmenevistä neuraminidaasin aminohapposubstituutioista vähentävät herkkyyttä tsanamivirille. Tsanamiviirin ja muiden neuraminidaasin inhibiittoreiden herkkyyden vähenemiseen liittyvien substituutioiden kliininen vaikutus on vaihteleva ja voi olla riippuvainen kannasta.

H275Y-substituutio on yleisin neuraminidaasin resistenssisubstituutio, ja siihen liittyy herkkyyden väheneminen peramiviirille ja oseltamiviirille. Tällä substituutiolla ei ole vaikutusta tsanamiviiriin, siksi täysi herkkyys tsanamiviirille säilyy viruksilla, joilla on H275Y-substituutio.

### *Kliininen kokemus*

#### **Influenssan hoito**

Relenza helpottaa influenssan oireita ja lyhentää niiden keskimääräistä kestoja 1,5 päivällä (vaihteluväli 1,0-2,5 päivää) aikuisilla, kuten oheisesta taulukosta ilmenee. Keskimääräinen influenssaoireiden lievittymiseen kuluva aika ei lyhentynyt merkittävästi iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla eikä 5-6-vuotiailla lapsilla. Relenzan tehokkuus on osoitettu muuten terveillä aikuisilla, kun hoito on aloitettu 48 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta ja muuten terveillä lapsilla, kun hoito on aloitettu 36 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta. Kuumeettomilla potilailla ( $< 37,8$  °C) hoidon hyötyjä ei ole dokumentoitu.

Tsanamiviirillä on suoritettu kuusi avaintutkimusta, jotka olivat III-faasin randomisoituja, plasebo-kontrolloituja rinnakkaisryhmin tehtyjä monikeskustutkimuksia (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 ja NAI30009) luonnollisesti hankitun influenssa A:n ja B:n hoidossa. Tutkimukseen NAI30008 otettiin ainoastaan potilaita, joilla oli astma (n=399), COPD (n=87) tai astma ja COPD (n=32), tutkimukseen NAI30012 vain iäkkäitä ( $\geq 65$  vuotta) potilaita (n=358) ja tutkimukseen NAI30009 (n=471) 5-12-vuotiaita lapsipotilaita. Näiden kuuden tutkimusten Intent-to-Treat populaatio käsitti 2 942 potilasta, joista 1 490 sai 10 mg tsanamiviiriä kahdesti päivässä oraalisenä inhalaationa. Kaikkien kuuden III-faasin tutkimusten pääasiallinen päätapahtuma oli sama, ts. kliinisesti merkittävään influenssaoireiden lievittymiseen kuluva aika. Lievittyminen määritettiin kaikissa tutkimuksissa seuraavasti: ei kuumea, ts. ruumiinlämpö  $< 37,8$  °C ja kuumeisen olon pisteytyksenä 'ei lainkaan' (sama kuin 'normaali/ei lainkaan' tutkimuksessa NAI30012) ja päänsärky, lihassärky, yskä ja kurkkukipu pisteytyksenä 'ei lainkaan' (sama kuin 'normaali/ei lainkaan' tutkimuksessa NAI30012) tai 'lievä' ja kestänyt tällaisena 24 tuntia.

*Keskimääräinen aika (päiviä) influenssaoireiden lievittymiseen:  
Influenssapositiiviset potilaat*

<b>Tutkimus</b>	<b>Plasebo</b>	<b>Tsanamiviiri 10 mg x 2</b>	<b>Ero päivissä</b>	<b>(95% CI) p-arvo</b>
<b>NAIB3001</b>	n=160 6,0	n=161 4,5	1,5	(0,5; 2,5) 0,004
<b>NAIA3002</b>	n=257 6,0	n=312 5,0	1,0	(0,0; 1,5) 0,078
<b>NAIB3002</b>	n=141 7,5	n=136 5,0	2,5	(1,0; 4,0) <0,001
<b>Yhteisanalyysi tutkimuksista NAIB3001, NAIA3002 ja NAIB3002</b>	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
<b>Astma/COPD- tutkimus NAI30008</b>	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
<b>Tutkimus iäk- källä potilailla NAI30012</b>	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 – 3,25) 0,609
<b>Tutkimus</b>	n=182	n=164	1,0	(0,5; 2,0)

<b>lapsipotilailla NAI30009</b>	5,0	4,0		<0,001
-------------------------------------	-----	-----	--	--------

Intent-to-Treat (ITT)-populaatiossa ero oireiden lievittymiseen kuluva ajassa oli 1 päivä (95 % CI: 0,5-1,5) tutkimusten NAI3001, NAI3002 ja NAI3002 yhteisanalyyssissä, 1 päivä (95 % CI: 0-2) tutkimuksessa NAI30008, 1 päivä (95 % CI: 1,0-3,0) tutkimuksessa NAI30012 ja 0,5 päivää (95 % CI: 0-1,5) tutkimuksessa NAI30009. Riskilapsipotilaista on vain rajoitetusti tietoa.

Hoidosta saatiin 2 päivän hyöty influenssa B-potilailla (n=163, joista 79 hoidettiin tsanamiviirillä) kun kaikkien tutkimusten influenssa B-potilaat analysoitiin (95 % CI: 0,50-3,50).

Kolmen III-faasin tutkimuksen yhteisanalyyssissä influenssapositiivisten, pääasiallisesti terveiden potilaiden komplikaatiofrekvenssi oli 152/558 (27 %) plaseboa saaneilla ja 119/609 (20 %) tsanamiviiriä saaneilla (suhteellinen riski tsanamiviiri: plasebo 0,73; 95 % CI 0,59-0,90, p=0,004). Tutkimuksessa NAI30008, johon otettiin astma- ja COPD-potilaita, komplikaatiofrekvenssi oli 56/153 (37 %) influenssapositiivisilla plaseboa saaneilla ja 52/160 (33 %) influenssapositiivisilla tsanamiviiriä saaneilla (suhteellinen riski tsanamiviiri: plasebo 0,89; 95 % CI: 0,65-1,21, p=0,520). Iäkkäillä potilailla suoritetussa NAI30012-tutkimuksessa komplikaatioiden esiintyvyys oli 46/114 (40 %) influenssapositiivisilla plaseboa saaneilla potilailla ja 39/120 (33 %) influenssapositiivisilla tsanamiviiriä saaneilla potilailla (suhteellinen riski tsanamiviiri: plasebo 0,80; 95 % CI: 0,57-1,13, p=0,256). Lapsitutkimuksessa NAI30009 komplikaatiofrekvenssi oli 41/182 (23 %) influenssapositiivisilla plaseboa saaneilla ja 26/164 (16 %) influenssapositiivisilla tsanamiviiriä saaneilla potilailla (suhteellinen riski tsanamiviiri: plasebo 0,70; 95 % CI: 0,45-1,10, p=0,151).

Plasebo-kontrolloidussa tutkimuksessa pääasiallisesti lievää/kohtalaista astmaa ja/tai keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla plasebo- ja tsanamiviiriryhmässä FEV<sub>1</sub>- ja PEF-arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja hoidon aikana eikä hoidon jälkeen.

### Influenssan ehkäisy

Relenzaan tehokkuus ehkäistä luonnollisesti esiintyvää influenssaa on osoitettu kahdessa altistuksen jälkeisessä ehkäisy tutkimuksessa kotitalouksissa ja kahdessa influenssakauden ehkäisy tutkimuksessa influenssan puhkeamisaikaan avohoidossa. Näissä tutkimuksissa pääasiallinen tehokkuutta mittaava päätetapahtuma oli oireenmukaisen, laboratoriotekoisin varmistetun influenssan esiintyminen, joka määriteltiin siten, että potilaalla oli kaksi tai useampia seuraavista oireista: ruumiinlämpö 37,8 °C suusta mitattuna tai kuumeilu, yskä, päänsärky, kurkkukipu ja lihassärky, sekä laboratorioviljelyllä, PCR:llä (polymerase chain reaction, polymeraasiketjureaktio) tai serokonversiolla varmistettu influenssa (määritettyä 4-kertaisena vasta-ainetitterinä lähtötasoon nähden).

### Altistuksen jälkeinen profylaksi

Kahdessa tutkimuksessa arvioitiin sairastuneen potilaan kanssa samassa taloudessa asuvien henkilöiden altistuksen jälkeistä ennaltaehkäisyä. Puolentoista vuorokauden kuluessa sairastuneen potilaan oireiden alusta jokainen kotitalous (kaikki 5-vuotiaat ja sitä vanhemmat perheenjäsenet) satunnaistettiin saamaan joko Relenzaa 10 mg tai plaseboa inhaloituna kerran päivässä 10 päivän ajan. Ensimmäisessä tutkimuksessa jokainen sairastunut satunnaistettiin samaan hoitoryhmään (Relenza tai plasebo) kuin muut taloudessa asuvat. Niiden talouksien määrä, joissa ilmaantui ainakin yksi uusi oireellinen influenssatapaus, väheni 19 %:sta (32 taloutta 168:sta) plaseboryhmässä 4 %:iin (7 taloutta 169:sta) Relenza-ryhmässä (79 %:n suojaava teho; 95 % CI: 57 %-89 %, p<0,001).

Toisessa tutkimuksessa sairastuneita ei hoidettu ja oireellisen influenssan esiintyvyys väheni 19 %:sta (46 taloutta 242:sta) plaseboryhmässä 4 %:iin (10 taloutta 245:sta) Relenza-ryhmässä (81 %:n suojaava teho; 95 % CI: 64 %-90 %, p<0,001). Tulokset olivat samanlaiset influenssa A:n ja B:n alaryhmissä. Näissä tutkimuksissa, joissa oli yhteensä 2 128 sairastunutta potilasta, 553 lasta oli iältään 5 – 11 vuotta, ja heistä 123 lasta 5–6-vuotiaita. Oireenmukaisen laboratoriotekoisin varmistetun influenssan

esiintyvyys 5-6-vuotiaiden keskuudessa (plasebo vs. tsanamiviiri) oli 4/33 (12 %) vs. 1/28 (4 %) ensimmäisessä tutkimuksessa ja 4/26 (15 %) vs. 1/36 (3 %) toisessa tutkimuksessa, mikä näyttää olevan yhdenmukainen vanhempien ikäryhmien kanssa tehtyjen tutkimusten kanssa. Koska tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut voimaa osoittaa suojaavaa vaikutusta yksittäisissä ikäryhmissä, muodollista alaryhmäanalyysiä ei ole tehty.

### Kausiluonteinen profylaksi

Kahdessa influenssakauden ehkäisy tutkimuksessa arvioitiin Relenzaa 10 mg kerran päivässä verrattuna plaseboon inhaloituna kerran päivässä 28 päivän ajan influenssan esiintyessä ko. alueella. Yhdessä tutkimuksessa, jossa oli rokottamattomia, muuten terveitä 18-vuotiaita ja sitä vanhempia aikuisia, oireellisen influenssan esiintyvyys väheni 6,1 %:sta (34 tapausta 554:stä) plaseboryhmässä 2,0 %:iin (11 tapausta 553:sta) Relenza-ryhmässä (67 %:n suojaava teho; 95 % CI: 39 %-83 %,  $p < 0,001$ ). Toisessa tutkimuksessa oli alueella asuvia 12-vuotiaita ja sitä vanhempia henkilöitä, joilla oli korkea influenssakomplikaatioiden riski ja joista 67 % oli saanut tutkimuskaudella rokotuksen. Korkea riski määritettiin seuraavasti: henkilö oli 65-vuotias tai sitä vanhempi, henkilöllä oli keuhkojen tai verisuoniston kroonisia sairauksia tai hänellä oli diabetes mellitus. Tässä tutkimuksessa oireellisen influenssan esiintyvyys väheni 1,4 %:sta (23 tapausta 1 685:stä) plaseboryhmässä 0,2 %:iin (4 tapausta 1 678:sta) Relenza-ryhmässä (83 %:n suojaava teho; 95 % CI: 56 %-93 %,  $p < 0,001$ ).

Koska tiedot ovat rajalliset ja epätäydelliset, Relenzan tehoa influenssan ehkäisyssä hoitolaitoksissa ei ole osoitettu.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### *Imeytyminen:*

Farmakokineettiset tutkimukset ihmisillä ovat osoittaneet, että lääkkeen absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on alhainen, keskimäärin 2 % (min 1 %, max 5 %). Tutkimukset suun kautta hengitysteihin inhaloidulla tsanamiviirillä osoittavat, että noin 4–17 % annoksesta imeytyy systeemisesti, ja huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan yleensä 1–2 tunnin kuluessa. Lääkkeen huonosta imeytymisestä johtuen pitoisuudet elimistössä ovat alhaiset ja sen vuoksi systeeminen altistus tsanamiviirille on mitätön oraalisen inhalaation jälkeen. Toistuvien inhalaatioiden jälkeen ei ole merkkejä kinetiikan muuttumisesta.

### *Jakautuminen:*

Tsanamiviiri ei sitoudu proteiineihin (< 10 %). Tsanamiviirin jakautumistilavuus on aikuisilla noin 16 l, joka vastaa suunnilleen solunulkoisen nesteen tilavuutta. Oraalisen inhalaation jälkeen tsanamiviiri jakautuu korkeina pitoisuuksina kaikkialle hengitysteihin vapauttaen näin lääkeaineen influenssan sijaintipaikkaan.

### *Biotransformaatio:*

Tsanamiviirin on osoitettu erittyvän munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena. Metaboloitumista ei tapahdu.

### *Eliminaatio:*

Tsanamiviirin puoliintumisaika seerumissa on 2,6–5,05 tuntia oraalisen inhalaation jälkeen. Se eliminoituu kokonaan suodattamalla munuaisista. Kokonaispuhdistuma on 2,5–10,9 l/hr arvioituna virtsan puhdistumasta. Munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio on täydellinen 24 tunnin kuluessa.

### *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt:*

Inhaloidusta tsanamiviiristä imeytyy noin 4–17 %. Tsanamiviirillä suoritettussa iv-kerta-annostutkimuksessa vaikeaa munuaisinsuffiensiä sairastavien potilaiden ryhmässä potilailta otettiin verinäytteet 2 mg:n annoksen jälkeen (mikä vastaa 2–4-kertaista altistusta inhalaatiosta). Tavallisella annostuksella (10 mg x 2) odotettavissa oleva altistus viidentenä päivänä on 40 kertaa alhaisempi kuin altistus, jonka terveet vapaaehtoiset sietivät toistuvan iv-annostelun jälkeen. Annoksen muutosta ei suositella, koska paikalliset pitoisuudet ovat tärkeitä ja koska toisaalta systeeminen altistus on alhainen ja



on kokemusta siitä, että potilaat ovat sietäneet paljon korkeampia altistuksia.

*Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:*

Tsanamiviiri ei metaboloitu, joten annoksen muuttaminen tällaisilla potilailla ei ole tarpeen.

*Iäkkäät potilaat:*

Terapeuttisilla 20 mg:n vuorokausiannoksilla hyötyosuus on alhainen (4–17 %) ja sen vuoksi potilaiden systeeminen altistus tsanamiviirille on merkityksetön. Iän mukana aiheutuvat mahdolliset muutokset farmakokinetiikassa eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä, joten annoksen muutosta ei suositella.

*Pediatriset potilaat:*

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa tsanamiviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin 16 lapsella, jotka olivat iältään 6–12 vuotta, käyttäen kuivajauheen (10 mg) inhalaatiomuotoa (Diskhaler-laite). Systeeminen altistus oli samanlainen kuin aikuisilla 10 mg:n jauheinhalaation jälkeen, mutta vaihtelu oli suuri kaikissa ikäryhmissä ja huomattavin nuorimmilla lapsilla. Viisi potilasta suljettiin pois, koska heillä ei ollut mitattavia pitoisuuksia seerumissa minään ajankohtana eikä 1,5 tunnin kuluttua annoksesta. Tämä viittaa riittämättömään lääkkeen saantiin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleiset toksisuuskokeet eivät osoittaneet, että tsanamiviiri olisi merkittävästi toksinen. Tsanamiviiri ei ollut genotoksinen eikä kliinisesti merkittäviä löydöksiä havaittu pitkäkestoisissa karsinogeenisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

Lääkkeeseen liittyviä epämuodostumia, emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia tai alkiotoksisia vaikutuksia ei havaittu tiineillä rotilla eikä kaniineilla eikä niiden sikiöillä, kun tsanamiviiriä annettiin laskimoon enintään 90 mg/kg/vrk annoksina. Kun tsanamiviiriä annettiin ihon alle rottien alkio- ja sikiökehitystä koskevassa lisätutkimuksessa, erilaisten vähäisten luusto- ja sisäelinmuutosten ja -varianttien ilmaantumistiheys suureni altistuneilla jälkeläisillä, kun enimmäisannos oli 80 mg/kg kolmesti vuorokaudessa (240 mg/kg/vrk; kokonaisvuorokausiannos). Useimpien muutosten ilmaantumistiheys pysyi samalla tasolla kuin tutkitun kannan historialliset taustamäärät. AUC-mittausten perusteella 80 mg/kg annos (240 mg/kg/vrk) tuotti altistuksen, joka oli suunnilleen 1 000-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen kliinisellä inhaloidulla annoksella. Peri- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa rotilla ei todettu jälkeläisten kehityksen kliinisesti merkittävää heikentymistä.

Laskimoon annetut, enintään 90 mg/kg/vrk tsanamiviiriannokset eivät vaikuttaneet hoidettujen uros- ja naarasrottien eivätkä seuraavan sukupolven hedelmällisyyteen eivätkä lisääntymistoimintoihin.

## 6 FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

10 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Relenza-inhalaatiojauhe on pakattu pyöreisiin foliokiekkoihin (Rotadisk), joissa kussakin on tasavälein neljä läpipainoannosta. Foliokiekoista inhalaatiojauhe annostellaan tätä varten suunnitellulla muovista tehdyllä inhalaattorilla, Diskhalerilla, joka on pakkauksessa. Yhteen annokseen tarvitaan aina kahden läpipainoannoksen sisältö.

Pakkauksessa on joko 1 tai 5 foliokiekkoa ja Diskhaler.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Diskhaler-laite ladataan annoskiekolla, joka sisältää inhalaatiojauheen yksittäisissä läpipainoannoksissa. Näistä lääkeaine vapautuu inhalaattoria käytettäessä ja syvällä sisäänhengityksellä jauhe inhaloituu suukappaleen kautta hengitysteihin.

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet ovat pakkauksessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7 MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Oy, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki

## **8 MYYNTILUVAN NUMERO**

13990

## **9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2009

## **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.12.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 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 ( $\geq 5$  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 ( $\geq 5$  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 inhaleras i luftvägarna med hjälp av en Diskhaler-inhalator (se avsnitt ”Steg-för-steg-instruktion – hur du använder Relenza Diskhaler” i bipacksedel för instruktioner om korrekt användning, inklusive rengöring av enheten). Vid varje inhalation används en avdelad dos (innehållet i ett blister).

Den rekommenderade engångsdosen för behandling av influensa hos vuxna och barn från 5 år är två inhalationer (2 x 5 mg) två gånger dagligen i fem dagar. Den totala dygnsdosen är 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 för en infekterad person.

#### Säsongprofylax

Den rekommenderade dosen av Relenza för förebyggande av influensa vid ett samhällsutbrott är 2 inhalationer (2 x 5 mg) en gång dagligen 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. P.g.a. begränsade och ofullständiga data har inte effektiviteten av Relenza som förebyggande behandling av influensa kunnat visas på vårdinrättningar. Effekten av zanamivir vid behandling av äldre patienter  $\geq 65$  år har inte heller fastställts (se avsnitt 5.1).

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

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 kronisk obstruktiv lungsjukdom (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 kronisk 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 rådaskas 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

p.g.a. 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 tillfredsställande. Zanamivir inhalationspulver får endast administreras via det hjälpmedel som tillhandahålls i förpackningen (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 glukosgalaktosmalabsorption.

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 ska 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 för 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 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 fertilitet hos män eller kvinnor

(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 och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Sällsynta fall av akut bronkospasm och/eller allvarligt nedsatt andningsfunktion efter användning av Relenza har rapporterats hos patienter med underliggande lungsjukdom (astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom). Även hos patienter utan tidigare luftvägssjukdom finns mycket sällsynta fall rapporterade (se avsnitt 4.4).

De biverkningar som anses åtminstone möjligt relaterade till behandlingen är listade nedan efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna är definierade enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

##### Immunsystemet

Mindre vanliga: allergiliknande reaktioner inklusive orofaryngealt ödem

Sällsynta: anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, ansiktsödem

##### Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: vasovagal-liknande reaktioner har rapporterats hos patienter med influensasymtom, såsom feber och dehydrering, kort efter inhalation av zanamivir

##### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

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

##### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: utslag

Mindre vanliga: urtikaria

Sällsynta: svåra hudreaktioner inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys

##### Psykiatriska störningar och 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 den nationella 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 främjar virus penetration av mucus in till epitelcellernas yta och möjliggör därmed 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. Substitutioner 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). Neuraminidassubstitutionen 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 substitutioner på viruskänslighet kan eventuellt skilja sig åt mellan olika virusstammar.

### *Korsresistens*

Korsresistens mellan zanamivir och oseltamivir eller peramivir har observerats i analyser av neuraminidashämning. Ett antal aminosyrasubstitutioner i neuraminidas som uppkommer under behandling med oseltamivir eller peramivir har resulterat i minskad känslighet för zanamivir. Den kliniska effekten av substitutioner kopplade till minskad känslighet för zanamivir och andra neuraminidashämmare varierar och kan eventuellt skilja sig åt mellan olika virusstammar.

Substitutionen H275Y är den vanligaste resistenssubstitutionen i neuraminidas och är förenad med minskad känslighet för peramivir och oseltamivir. Denna substitution 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 ( $\geq 65$  år) och barn i åldern 5–6 år förkortades 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 symtomdebut. 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 ( $\geq 65$  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  $< 37,8$ °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 x 2	Skillnad i dagar	(95 % CI) p-värde
<b>NAIB3001</b>	n=160 6,0	n=161 4,5	1,5	(0,5, 2,5) 0,004
<b>NAIA3002</b>	n=257 6,0	n=312 5,0	1,0	(0,0, 1,5) 0,078
<b>NAIB3002</b>	n=141 7,5	n=136 5,0	2,5	(1,0, 4,0) <0,001
<b>Kombinerad analys av NAIB3001, NAIA3002 och NAIB3002</b>	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0, 2,0) <0,001



<b>Astma/KOL studie NAI30008</b>	n=153 7,0	N=160 5,5	1,5	(0,5, 3,25) 0,009
<b>”Äldre” studie NAI30012</b>	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 – 3,25) 0,609
<b>Barnstudie NAI30009</b>	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 dag (95 % CI: 0,5 till 1,5) i den kombinerade analysen av NAIB3001, NAIA3002 och NAIB3002, 1 dag (95 % CI: 0 till 2) i studie NAI30008, 1 dag (95 % CI: 1,0 till 3,0) i studie NAI30012 och 0,5 dag (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 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 kronisk obstruktiv lungsjukdom var det ingen kliniskt signifikant skillnad i FEV<sub>1</sub> 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 säsongsprefylaxstudier 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 (polymeraskedjereaktion) eller serokonversion (definierad som 4-faldig ökning av antikropptitrar jämfört med baslinjen).

#### 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  $\geq$  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 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 2 128 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.

### Säsongspfylyx

I två säsongspfylyxstudier utvärderades Relenza 10 mg kontra placebo inhaledat en gång dagligen i 28 dagar under ett influensautbrott. I den första studien vilken omfattade ovaccinerade i övrigt friska vuxna i åldern  $\geq 18$  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  $\geq 12$  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  $\geq 65$  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 1 685) med placebo till 0,2 % (4 av 1 678) 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 vårdinrättningar inte fastställts.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption:*

Farmakokinetiska studier på människa har visat att den absoluta orala biotillgängligheten av läkemedlet är låg, medelvärde 2 % (min 1 %, max 5 %). Studier med oralt inhaledat 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 obetydlig. Det finns inga belägg för att farmakokinetiken förändras efter upprepade inhalationer.

### *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:*

Cirka 4–17 % av den inhaledade zanamivirdosen absorberas. I en studie där en engångsdos zanamivir intravenöst gavs till en grupp av patienter med svårt nedsatt njurfunktion, togs blodprover efter en dos på 2 mg (motsvarar 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 terapeutisk 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.

*Pediatrik population:*

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 råttor och mus.

Efter intravenös administrering av zanamivir i doser upp till 90 mg/kg/dygn 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/dygn, 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/dygn) en exponering som var cirka 1 000 gånger högre än exponeringen hos människa vid den kliniskt inhalerade 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/dygn 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 aluminiumfolie, med fyra avdelade doser (blister) jämnt placerade på skivan. En inhalator tillverkad i plast, Diskhaler, avsedd för administrering av doser från dessa dosskivor finns i förpackningen. Innehållet i två blister utgör en dos.

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 Oy, Porkalagatan 20 A, 00180 Helsingfors

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13990

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.6.1999

Datum för den senaste förnyelsen: 27.11.2009

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.12.2023