

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 yli 5-vuotiailla 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 yli 5-vuotiailla 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. Yksi läpipainoannos tulisi käyttää jokaiseen inhalaatioon.

Suosittelua 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 28 päivän ajan.

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 epästabieleja 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 ≥ 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 yhteyttä 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 bronkokonstriktiotapauksessa. 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 sairaalahoidossa 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, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos 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).

Varotoimenpiteenä 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/pidättäytytäänkö Relenza-hoidosta 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: vasovagaalistryypisiä 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 kudος

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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 perussairauden yhteydessä ilmoitetut.

Hoito

Koska tsanamiviirin molekyyllipaino 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 pintaentsyymien, 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 infektoituneista soluista ja jouduttaa viruksen pääsyä liman läpi epiteelisolujen pintaan. Näin virusinfektio pääsee leviämään muihin soluihin. Neuraminidaasientsyymien 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 inhibitiomäärityksissä. 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 peramivirille ja oseltamivirille. Tällä substituutiolla ei ole vaikutusta tsanamiviiriin, siksi täysi herkkyys tsanamivirille säilyy viruksilla, joilla on H275Y-substituutio.

Kliininen kokemus

Influenssan hoito

Relenza helpottaa influenssan oireita ja lyhentää niiden keskimääräistä kestoaa 1,5 päivällä (vaihteluväli 1,0-2,5 päivää) aikuisilla, kuten oheisesta taulukosta ilmenee. Keskimääräinen influenssaoireiden

lievittymiseen kuluva aika ei lyhentynyt merkittävästi iäkkäillä (>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 (≥65 vuotta) potilaita (n=358) ja tutkimukseen NAI30009 (n=471) 5-12-vuotiaita lapsipotilaita. Näiden kuuden tutkimusten Intent-to-Treat populaatio käsitti 2942 potilasta, joista 1490 sai 10 mg tsanamiviiriä kahdesti päivässä oraalisena inhalaationa. Kaikkien kuuden III-faasin tutkimusten pääasiallinen päätetapahtuma oli sama, ts. kliinisesti merkittävään influenssaoireiden lievittymiseen kuluva aika. Lievittyminen määritettiin kaikissa tutkimuksissa seuraavasti: ei kuumetta, 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*

Tutkimus	Plasebo	Tsanamiviiri 10 mg x 2	Ero päivissä	(95% CI) p-arvo
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
Yhteisanalyysi tutkimuksista NAIB3001, NAIA3002 ja NAIB3002	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Astma/COPD- tutkimus NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Tutkimus iäkkäillä potilailla NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 – 3,25) 0,609
Tutkimus lapsipotilailla NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) <0,001

Intent-to-Treat (ITT)-populaatiossa ero oireiden lievittymiseen kuluva ajassa oli 1 päivä (95 % CI: 0,5-1,5) tutkimusten NAIB3001, NAIA3002 ja NAIB3002 yhteisanalysissä, 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 yhteisanalysissä 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 FEV₁- ja PEF-arvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja hoidon aikana eikä hoidon jälkeen.

Influenssan ehkäisy

Relenzan 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, laboratoriodiagnostisesti 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 laboratoriodiagnostisella PCR:llä (polymerase chain reaction, polymeerasiketjureaktio) tai serokonversiolla varmistettu influenssa (määritettynä 4-kertaisena vasta-ainetiitterinä 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 vähintään 5-vuotiaat 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 2128 sairastunutta potilasta, 553 lasta oli iältään 5 – 11 vuotta, ja heistä 123 lasta 5-6-vuotiaita. Oireenmukaisen laboratoriodiagnostisesti 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 yli 18-vuotiaita 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 yli 12-vuotiaita henkilöitä, joilla oli korkea influenssakomplikaatioiden riski ja joista 67 % oli saanut tutkimuskaudella rokotuksen. Korkea riski määritettiin seuraavasti: henkilö oli yli 65-vuotias, henkilöllä oli keuhkojen tai verisuoniston kroonisia sairauksia tai hänellä oli diabetes mellitus. Tässä tutkimuksessa oireellisen influenssan esiintyvyys väheni 1,4 %:sta (23 tapausta 1685:stä)

plaseboryhmässä 0,2 %:iin (4 tapausta 1678: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 Farmakokineetiikka

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 metaboloidu, 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 farmakokineetiikassa eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä, joten annoksen muutosta ei suositella.

Pediatriset potilaat:

Avoimessa kerta-annostutkimuksessa tsanamiviirin farmakokineetiikkaa 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 tsanamiviiria annettiin laskimoon enintään 90 mg/kg/vrk annoksina. Kun tsanamiviiria 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 pakkauskoost

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 hävittämiseksi 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 MYYNTELUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, PL 24, 02231 Espoo

8 MYYNTELUVAN NUMERO

13990

9 MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.1999

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2009

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.09.2018