

1. ERITYISLUVALLINEN LÄÄKEVALMISTE

- **Erityisluvallisen lääkevalmisteen nimi:** IV zanamivir
- **Vaikuttava aine:** tsanamiviiri
- **Lääkemuoto:** infuusioneste, liuos
- **Antotapa:** Laskimoon
- **Vahvuus:** 10 mg/ml

2. YRITYKSEN NIMI JA YHTEYSTIEDOT

GlaxoSmithKline Research & Development Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex, TW8 9GS
ISO-BRITANNIA
Puhelin: +44 (0) 208 047 5000
Sähköposti: GSKClinicalSupportHD@gsk.com

3. KOHDERYHMÄ

IV zanamivirin käyttöä erityisluvalla tulee harkita vain kriittisesti sairaille aikuisille ja lapsille, joilla on henkeä uhkaava epäilty tai vahvistettu influenssapandemiaviruksen aiheuttama infektio tai A- tai B-kausi-influenssaviruksen aiheuttama infektio ja jotka täyttävät seuraavat kriteerit:

1. Potilaat, joille ei saada vastetta suun kautta otettavilla tai inhaloitavilla myyntiluvallisilla antiviraalisilla lääkevalmisteilla tai
2. Potilaat, joille lääkkeen antamisen muuten kuin laskimoon (esim. suun kautta otettava oseltamiviiri tai inhaloitava tsanamiviiri) ei oleteta onnistuvan tai se ei ole mahdollista tai
3. Potilaat, jotka ovat dokumentoidusti saaneet muille antiviraalilääkkeille resistentin influenssaviruksen ja joita ei voi hoitaa inhaloitavalla tsanamiviirilla.

4. JAKELUEHDOT

IV zanamiviria saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta sellaisten potilaiden diagnosoinnista ja hoidosta, joilla on mahdollisesti henkeä uhkaava sairaus.

5. KÄYTTÖEHDOT

On huomattava, että seuraavat ehdot perustuvat hyvin rajallisiin farmaseuttisiin, prekliinisiin ja kliinisiin tietoihin, jotka GlaxoSmithKline Research & Development Limited on antanut 7. joulukuuta 2009 ja 29. lokakuuta 2014.

5.1 Annostus

- **Annossuositukset**

Hoidon aloittaminen

Sairaalahoidossa olevien epäillyn tai vahvistetun influenssan aiheuttamaa henkeä uhkaavaa tautia sairastavien potilaiden empiirisen antiviraalisen hoidon aloittamista ei tule viivyttää. Siksi IV zanamivir -hoito kriteerit täyttävillä potilailla tulee aloittaa mahdollisimman pian.

Aikuiset

Tavanomainen annos IV zanamiviria aikuisille (ikä \geq 18 vuotta), joiden munuaistoiminta on normaali, on 600 mg kaksi kertaa päivässä.

Lapset ja nuoret

Lapsipotilaille, joiden munuaistoiminta on ikään nähden normaali, annetaan painoon perustuva annos, jolla on tarkoitus saavuttaa vastaava systeeminen altistus kuin 600 mg:lla aikuisilla. Annossuositukset pikkulapsille ja lapsille perustuvat mallinnukseen. Tietoja käytöstä lasten lääkkeeksi on vain vähän.

| <u>Ikä</u> | <u>Painoon perustuva anto-ohjelma</u> |
|---|--|
| < 1 kuukausi: | 8 mg/kg kaksi kertaa päivässä |
| 1 kk - < 3 kk: | 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä |
| 3 kk - < 6 kk: | 12 mg/kg kaksi kertaa päivässä |
| 6 kk - < 6 vuotta (jos \leq 43 kg): (jos $>$ 43 kg): | 14 mg/kg kaksi kertaa päivässä 600 mg kaksi kertaa päivässä |
| \geq 6 vuotta (jos $<$ 50 kg): (jos \geq 50kg): | 12 mg/kg kaksi kertaa päivässä 600 mg kaksi kertaa päivässä |

Keskoset

Ehdotetut annokset pätevät vain täysaikaisiin vastasyntyneisiin. Vastasyntyneille keskosille ei ole saatavilla annossuosituksia.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee antaa samanlainen aloitusannos kuin potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali, ja sen jälkeen mukautettu annos, joka perustuu laskettuun kreatiniinin puhdistumaan (CLcr). Potilaiden kreatiniinipuhdistuma on siksi määritettävä ennen annoksen laskemista ja ensimmäisen lääkannoksen antamista. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitohoito tulee aloittaa 24–48 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen (Taulukko 1).

Taulukko 1 IV zanamivirin aloitusannokset ja kaksi kertaa päivässä annettavan ylläpitoannoksen annokset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta

| | Aloitus-annostus | Ylläpitoannos (12 tunnin välein) | | | | |
|--|------------------|--|-----------|-----------|--|--|
| | | CLcr tai CLCRRT (mL/min) | | | | |
| | | > 80 | 50 – < 80 | 30 – < 50 | 15 – < 30 | < 15 |
| AIKUISET¹ (≥ 18-vuotiaat) | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 12 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 24 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 48 tunnin kuluttua aloitusannoksesta |
| | 600 mg | 600 mg | 400 mg | 250 mg | 150 mg | 60 mg |
| | Aloitus-annostus | Ylläpitoannos (12 tunnin välein) | | | | |
| | | CLcr tai CLCRRT (mL/min) | | | | |
| | | > 80 | 50 – < 80 | 30 – < 50 | 15 – < 30 | < 15 |
| NUORET (13 – < 18 v.) | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 12 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 24 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 48 tunnin kuluttua aloitusannoksesta |
| Paino ≥ 50 kg | 600 mg | 600 mg | 400 mg | 250 mg | 150 mg | 60 mg |
| Paino < 50 kg | 12 mg/kg | 12 mg/kg | 8 mg/kg | 5 mg/kg | 3 mg/kg | 1,2 mg/kg |
| | Aloitus-annostus | Ylläpitoannos (12 tunnin välein) | | | | |
| | | CLcr tai CLCRRT (mL/min/1,73 m ²) | | | | |
| | | > 80 | 50 – < 80 | 30 – < 50 | 15 – < 30 | < 15 |
| LAPSET (6 v. – < 13 v.) | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 12 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 24 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 48 tunnin kuluttua aloitusannoksesta |
| Paino ≥ 50 kg | 600 mg | 600 mg | 400 mg | 250 mg | 150 mg | 60 mg |
| Paino < 50 kg | 12 mg/kg | 12 mg/kg | 8 mg/kg | 5 mg/kg | 3 mg/kg | 1,2 mg/kg |
| | Aloitus-annostus | Ylläpitoannos (12 tunnin välein) | | | | |
| | | CLcr tai CLCRRT (mL/min/1,73 m ²) | | | | |
| | | > 80 | 50 – < 80 | 30 – < 50 | 15 – < 30 | < 15 |
| PIKKULAPSET JA LAPSET (6 kk. – < 6 v.) | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 12 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | | | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 24 tunnin kuluttua aloitusannoksesta | Aloita kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos 48 tunnin kuluttua aloitusannoksesta |
| Paino > 43 kg | 600 mg | 600 mg | 400 mg | 250 mg | 150 mg | 60 mg |
| Paino ≤ 43 kg | 14 mg/kg | 14 mg/kg | 9,3 mg/kg | 5,8 mg/kg | 3,5 mg/kg | 1,4 mg/kg |

¹ Aikuisille, jotka painavat < 50 kg, annetaan aikuisille suositeltu annos.

Huomautukset:

- CLCRRT = puhdistuma jatkuvan dialyysihoidon aikana (ks. alla oleva osio dialyysihoidoista).
- Alle 6 kk:n ikäisillä pikkulapsilla CLcr on < 80 ml/min/1,73 m², mikä on normaalia munuaistoimintaa tämän ikäiselle. Tämä on huomioitu tavanomaisissa annoksissa. Annossuosituksia ei tällä hetkellä voida antaa alle 6 kk:n ikäisille lapsille, joilla on tavanomaisesta heikentynyt munuaisten vajaatoiminta.

Annoksen mukauttaminen aikuisille, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kaikki aikuiset saavat saman 600 mg:n aloitusannoksen ja sitten ylläpitoannoksen kaksi kertaa päivässä munuaistensa toiminnan mukaan. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joiden CLcr on 15 – < 30 ml/min, annostus kahdesti päivässä aloitetaan 24 tunnin kuluttua

aloitusannoksesta, ja potilailla, joiden CLcr on < 15 ml/min, annostus kahdesti päivässä aloitetaan 48 tunnin kuluttua aloitusannoksesta.

Annoksen määrittäminen lapsille

Tietoa tsanamiviirin farmakokinetiikasta lapsipotilaiden elimistössä suonensisäisen annon jälkeen on saatavilla rajallisesti. Tavanomaiset painoon perustuvat (mg/kg) annokset lapsipotilaille perustuvat ikään ja ne johdettiin käyttämällä mallinnustapaa, joka kuvasi glomerulusfiltraatiota (GFR) kaikenikäisillä lapsipotilailla koon ja ikään liittyvän GFR:n kehittymisen perusteella [Rhodin 2009]. Lasten annokset valikoitiin tuottamaan samanlainen AUC (pitoisuus-aika-käyrän alapuolinen alue) kaksi kertaa päivässä annettavien ylläpitoannosten aikana kuin aikuisilla, joiden munuaisten toiminta on normaali.

Kuten aikuisille, myös kaikille lapsille annetaan aloitusannos, joka vastaa tavanomaista painoon perustuvaa (mg/kg) annosta lapsille, joiden munuaisten toiminta on normaali, minkä jälkeen heille aloitetaan sopiva kaksi kertaa päivässä annettava ylläpitoannos heidän munuaistensa toiminnan mukaan (Taulukko 1). Alle 6 kk:n ikäisillä pikkulapsilla laskettu CLcr on tyypillisesti alle 80 mL/min/1,73 m², mikä on normaalia munuaistoimintaa tämän ikäisille. Tämä on huomioitu normaalia munuaistoimintaa vastaavassa annossuosituksessa.

Munuaisten toiminnan arviointi aikuisilla ja nuorilla

Aikuisilla ja nuorilla glomerulussuodosnopeus (CLcr, mL/min) voidaan laskea iän, painon, seerumin kreatiniinin ja sukupuolen perusteella Cockcroft-Gaultin kaavan mukaisesti [Cockcroft, 1976; Pierrat, 2003]. Koska seerumin kreatiniinin (Scr) erot ovat aikuisilla pieniä (6 %) [Levey, 2007], kaavaa voidaan käyttää myös joko isotooppilaimennusmassaspektrometrialla (IDMS) jäljitettävissä oleviin tai ei-IDMS-jäljitettäviin määrittäisiin:

Seerumin kreatiniini milligrammoina/dL:

$$CLcr(mL/min) = \frac{(140 - AGE) \cdot WT}{72 \cdot Scr} \quad (\times 0,85 \text{ naisille } *)$$

jossa AGE = ikä vuosina, WT = paino kilogrammoina ja Scr = seerumin kreatiniini mg/dL.

Seerumin kreatiniini mikromooleina/litra:

$$CLcr(mL/min) = \frac{(140 - AGE) \cdot WT}{0.81 \cdot Scr} \quad (\times 0,85 \text{ naisille } *)$$

jossa AGE = ikä vuosina, WT = paino kilogrammoina ja Scr = seerumin kreatiniini, μM.

Raskaana olevilla naisilla painona käytetään raskautta edeltävää painoa.

Aikuisilla ja nuorilla, joiden **todellinen paino on yli 100 kg, tai joiden painoindeksi (BMI) on yli 30 kg/m²**, käytetään seuraavaa arviota kehon rasvattomasta massasta (LBW) [Janmahasatian, 2005] todellisen painon (WT) asemasta edellä mainituissa kaavoissa.

$$LBW_{mies} = \frac{9270 \cdot WT}{6680 + 216 \cdot BMI}$$

, jossa BMI = painoindeksi (kg/m²)

$$LBW_{nainen} = \frac{9270 \cdot WT}{8780 + 244 \cdot BMI}$$

- * **Huom. Ylipainoisilla naisilla**, kun Cockcroft-Gaulin kaavassa käytetään todellisen painon (WT) asemasta kehon rasvatonta massaa (LBW), EI tule käyttää lisäksi edellä mainittua kerrointa 0,85.

Munuaisten toiminnan arviointi pikkulapsilla ja alle 13-vuotiailla lapsilla

a. Ei-IDMS-jäljitettävä seerumin kreatiniinin määritysmenetelmä

Alkuperäistä Schwartzin kaavaa [Schwartz, 1987] glomerulussuodosnopeuden (CLcr, mL/min/1,73 m²) määrittämiseen käytetään ainoastaan ei-IDMS-jäljitettävällä menetelmällä mitatun seerumin kreatiniinin yhteydessä:

Seerumin kreatiniini milligrammoina/dL:

$$CLcr(mL / \text{min}/1.73m^2) = \frac{k \cdot HT}{Scr}$$

jossa HT = pituus senttimetreinä, Scr = seerumin kreatiniini milligrammoina/dL, ja jossa

- k = 0,55 pikkulapsilla ja ≥ 1-vuotiailla lapsilla,
- = 0,45 täysaikaisilla alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden paino on sikiöikäen nähden normaali, ja
- = 0,33 alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden syntymäpaino on alhainen

Seerumin kreatiniini mikromooleina/litra:

$$CLcr(mL / \text{min}/1.73m^2) = \frac{k \cdot HT}{Scr}$$

jossa HT = pituus senttimetreinä, Scr = seerumin kreatiniini, μM, ja jossa

- k = 48,6 pikkulapsilla ja ≥ 1-vuotiailla lapsilla,
- = 39,8 täysaikaisilla alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden paino on sikiöikäen nähden normaali, ja
- = 29,2 alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden syntymäpaino on alhainen.

b. IDMS-jäljitettävä seerumin kreatiniinin määritysmenetelmä

Yli 1-vuotiaille lapsille alkuperäistä Schwartzin kaavaa muutettiin IDMS-jäljitettävällä menetelmällä määritetyn kreatiniinin osalta [Schwartz, 2009]. Muutettua kaavaa, johon on tehty vastaavat, alla esitetyt mukautukset alle 1-vuotiaille pikkulapsille, käytetään IDMS-jäljitettävällä menetelmällä mitatun seerumin kreatiniinin yhteydessä.

Seerumin kreatiniini milligrammoina/dL:

$$CLcr(mL / \text{min}/1.73m^2) = \frac{k \cdot HT}{Scr}$$

jossa HT = pituus senttimetreinä, Scr = seerumin kreatiniini milligrammoina/dL, ja jossa

- k = 0,41 pikkulapsilla ja ≥ 1-vuotiailla lapsilla,
- = 0,34 täysaikaisilla alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden paino on sikiöikäen

nähdän normaali, ja
= 0,25 alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden syntymäpaino on alhainen.

Seerumin kreatiniini mikromooleina/litra:

$$CL_{Cr}(mL/min/1.73m^2) = \frac{k \cdot HT}{Scr}$$

jossa HT = pituus senttimetreinä, Scr = seerumin kreatiniini, μM , ja jossa
k = 36,5 pikkulapsilla ja ≥ 1 -vuotiailla lapsilla,
= 29,9 täysaikaisilla alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden paino on sikiöikään
nähdän normaali, ja
= 21,9 alle 1-vuotiailla pikkulapsilla, joiden syntymäpaino on alhainen.

Sikiöikään nähdän normaali paino tarkoittaa, että potilas on täysaikainen vastasyntynyt (sikiöikä ≥ 38 viikkoa), jonka syntymäpaino on ≥ 2500 g.

Alhainen paino tarkoittaa pikkulasta, joka painaa syntyessään < 2500 g, ja tähän kuuluvat sekä täysaikaisena että keskosena syntyneet.

Annoksen määrittäminen dialyysipotilaille

Tällä hetkellä ei ole saatavilla tietoa tsanamiviirin poistumisesta dialyysihoidossa. Pienestä molekyylipainosta, pienestä jakautumistilavuudesta ja alhaisesta proteiineihin sitoutumisasteesta johtuen dialyysihoidon odotetaan kuitenkin vaikuttavan tsanamiviirin eliminaatioon.

Potilaille, jotka saavat intermittoivaa hemodialyysia tai intermittoivaa peritoneaalidialyysia, aikataulu tulee järjestää siten, että suositeltu lasketun CL_{Cr} :n perusteella määritetty tsanamiviiriannos annetaan dialyysihoidon jälkeen.

Annokset potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat jatkuvaa dialyysihoidoa (CRRT), perustuvat julkaistuihin CRRT:stä riippuviin lääkeannossuosituksiin [Joy, 1998]. Tsanamiviiriannos tulee valita käyttäen sopivaa CRRT-puhdistumaa lasketun glomerulussuodosnopeuden sijaan. CL_{CRRT} -arvot tulee muuntaa tarvittaessa yksiköiksi mL/min nuorille ja aikuisille, ja yksiköiksi mL/min/1,73 m² alle 13-vuotiaille lapsipotilaille.

Jatkuvassa hitaassa ultrafiltraatiossa (SCUF) tai jatkuvassa valtimo-laskimo-hemofiltraatiossa (CAVH) tai jatkuvassa laskimo-laskimo-hemofiltraatiossa (CVVH): $CL_{CRRT} = Q_f$

Jatkuvassa valtimo-laskimo-hemodialyysissa (CAVHD) tai jatkuvassa laskimo-laskimo-hemodialyysissa (CVVHD): $CL_{CRRT} = Q_d$

Jatkuvassa valtimo-laskimo-hemodiafiltraatiossa (CAVHDF) tai jatkuvassa laskimo-laskimo-hemodiafiltraatiossa (CVVHDF): $CL_{CRRT} = Q_f + Q_d$

jossa Q_f = ultrafiltraationopeus ja Q_d = dialyysaatin virtausnopeus.

Potilaille, jotka saavat pitkää matala-annoksista dialyysihoidoa (SLED), pitkäkestoista päivittäistä dialyysihoidoa (EDD) tai pitkää matala-annoksista päivittäistä dialyysihoidoa (SLEDD), tavanomainen annos, joka vastaa normaalia munuaisten toimintaa, tulee antaa dialyysihoidon aikana ja lasketun CL_{Cr} :n mukainen annos silloin, kun hoitoa ei anneta.

Jos potilaalla on lainkaan residuaalista munuaistoimintaa CRRT:n aikana, arvio potilaan munuaispuhdistumasta tulee lisätä CL_{CRRT} :hen, jotta voidaan arvioida kokonaispoistuma ennen kuin käytetään Taulukkoa 1.

Lääkeaineen puhdistumaan CRRT-potilailla voivat vaikuttaa useat muuttujat, mukaan lukien filterityyppi, dialysoitivirtaama, ultrafiltraationopeus, verenkierto, korvausnesteen määrät ja residuaalinen munuaistoiminta. Lääkeannosta voidaan joutua mukauttamaan tarpeen mukaan nämä parametrit huomioiden. On suositeltavaa konsultoida CRRT:stä vastuussa olevaa terveydenhuollon ammattilaista, jotta tsanamiviirin puhdistuma voidaan arvioida täsmällisesti kussakin tapauksessa.

Annos potilaille, jotka saavat muita tukitoimia

Tietoa tsanamiviirialituksesta tai farmakokinetiikasta on erittäin vähän saatavilla sellaisten potilaiden osalta, jotka saavat ECMO-hoitoa (Extracorporeal Membrane Oxygenation, veren kehonulkoisen happeuttaminen).

Erityisryhmät

Tsanamiviiri eliminoituu munuaispuhdistuman kautta. Siksi laskimoon annetun tsanamiviirin annosta on pienennettävä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. annosten mukauttaminen munuaisten vajaatoimintapotilaille edellä). Iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiailla) munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, ja siksi tässä potilasryhmässä annoksen pienentämistä on harkittava.

▪ **Hoidon kesto ja seuranta**

IV zanamivir -hoidon kesto on viisi vuorokautta. Yli viiden vuorokauden hoitoa voidaan harkita potilaan kliinisen tilan perusteella, mukaan lukien jatkuva kriittinen sairaus (esim. hengitysvajaus, monielin häiriö, teho-osasto ympäristö, vakava taustalla oleva immunosuppressio), jatkuva viruksen esiintyminen tai selvittämätön kliininen influenssasairaus.

Munuaisten toiminta

Seerumin kreatiniini ja laskettu kreatiniiniin puhdistuma tulee arvioida hoidon aikana päivittäin, jotta voidaan päättää, pitääkö annosta muuttaa munuaisten toiminnan muutosten tai munuaisten vajaatoiminnan ilmaantumisen vuoksi. Vastaavasti annosta tulee muuttaa, jos CL_{CRRT} :hen vaikuttavat filtraationopeuden tai dialysoitin virtausnopeuden muutokset tai SLED:in ja vastaavien dialyysihoitojen aloittaminen tai lopettaminen sitä edellyttävät.

Rutiiniseuranta

Määräävä(t) ja/tai vastaava(t) terveydenhuollon ammattilainen (ammattilaiset) on (ovat) vastuussa vakavien haittavaikutusten raportoimisesta paikallisten säännösten mukaisesti.

Kunnes laajempi turvallisuustietokanta on olemassa koskien IV zanamivir -hoitoa suositelluilla annoksilla ja hoidon kestolla, seuraavat käytännöt tulee ottaa huomioon tarkkailtaessa potilaita hoidon aikana (Taulukko 2):

Taulukko 2 Potilaan seurantasuosituks

| Arviointi | Laboratorioparametri |
|---|--|
| Täydellinen verenkuva erittelylaskentoinen, metabolinen perusprofiili | glukoosi, kalsium, natrium, kalium, kloridi, seerumin bikarbonaatti ja veren ureatyppi, valkosolujen määrä, hemoglobiini, verihiutaleet ja valkosolujen erittelylaskenta (lymfosyytit, basofiilit, eosinofiilit, monosyytit ja neutrofiilit) |
| Maksaan liittyvät kokeet | alaniiniaminotransferaasi, aspartaattiaminotransferaasi, alkalinen fosfataasi, kokonaisproteiini, albumiini sekä kokonais- ja suora bilirubiini |
| Virtsakoe | Mikäli merkittävää proteinuriaa kehittyy hoidon aikana, tulee harkita sopivaa jatkoarviointia mukaan lukien laboratorioskokeet, 24 tunnin virtsankeräys ja mahdollinen nefrologinen konsultaatio |
| Munuaisten toiminnan arviointi | seerumin kreatiniini |
| Elintoiminnot | ruumiinlämpö, noninvasiivinen verenpaine, sydämen syketaajuus, hengitystiheys ja happisaturaatio, EKG |
| Antopaikan tarkkailu | Pistoskohtaa tulee tarkkailla vakavien tapahtumien, kuten ekstravasaation, septisen laskimotulehduksen ja infuusiokohdan kivun varalta jokaisen lääkkeenantokerran yhteydessä |
| Virusvasteen ja resistenssin tarkkailu | Viruskuorman arviointi, herkkyysmääritys |
| Raskaus | Raskaustesti virtsasta tai seerumista. Raskautta tulee seurata, kunnes raskauden tulos tunnetaan, aina kun se on mahdollista. |
| Haittatapahtumat | Haittatapahtumia tulee seurata, kunnes ne loppuvat. |

- Potilaita, joilla on poikkeavia laboratorioparametreja, tulee valvoa ja seurata tarkasti ja toistaa arviointi vähintään 1–2 viikon kuluessa hoidon päättymisestä arvojen normalisoitumisen arvioimiseksi.
- Potilaita, joilla on merkittäviä tai vakavia metabolisia poikkeamia, tulee arvioida säännöllisesti IV zanamivir -hoidon jatkamiseen liittyvien riskien ja mahdollisten hyötyjen kannalta.

▪ **Antotapa**

IV zanamivir voidaan annostella sellaisenaan tai laimennettuna 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella ja antaa jatkuvana infuusiona noin 30 minuutin ajan (esim. 250 ml:n infuusiovolyymi infuusionopeudella 500 ml/h) aikuisille ja lapsille.

IV zanamivir tulee antaa vain laskimoinfuusiona. Sitä ei pidä antaa lihakseen eikä bolusinjektiona.

Hepariinilukko

Ennen tsanamiviirin infuusiota hepariinilukon kautta portti tulee huuhdella 3-5 ml:lla steriiliä keittosuolaliuosta. Lääkkeen infuusion jälkeen portti tulee huuhdella uudelleen steriilillä keittosuolaliuoksella ja lisätä sitten hepariinia, jotta katetri säilyy avoimena.

Yksi- tai moniluumenkatetri

Tsanamiviiri-infuusiolle suositellaan mahdollisuuksien mukaan erillistä laskimoyhteyttä tai erillistä laskimoluumenia moniluumenkatetrin. Mikäli muita myös lääkkeitä annetaan yksiluumenkatetrin tai moniluumenkatetrin yhden luumenin kautta, vähintään 10 ml steriiliä keittosuolaliuosta tulee antaa muiden lääkkeiden ja tsanamiviiri-infuusion välillä, jotta varmistetaan, että kaikki lääkeaineet huuhtoutuvat katetriputkesta ennen tsanamiviirin antoa.

▪ **Lääkevalmisteen valmistelu antamista varten**

Lääkevalmisteen tilavuus ja infuusion kokonaistilavuus määräytyvät potilaan iän, painon ja munuaisten toiminnan mukaan (ks. annossuositukset).

Annos voidaan antaa sellaisenaan tai laimennettuna pitoisuuteen, joka on suurempi tai yhtä suuri kuin 0,2 mg/ml.

Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen; kun sinetti on rikottu, jäljellä oleva liuos täytyy hävittää.

Infuusion valmistelu:

- Käytä **aseptista tekniikkaa** koko annoksen valmistelun ajan.
- Laske tsanamiviiriliuosta tarvittava annos ja tilavuus.
- Päättä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (keittosuolaliuosta) tarvittava tilavuus infuusiota varten.
- Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua, ota ruiskuun tsanamiviiriliuoksen tilavuutta vastaava määrä keittosuolaliuosta, ja heitä se pois
- Infuusiopusseissa voi olla ylimääräistä keittosuolaliuosta. Se voidaan myös poistaa, jos tarpeen.
- Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua, ota tsanamiviiriliuos injektiopullosta (-pulloista) ja lisää se infuusiopussiin.
- Hävitä injektiopullon käyttämättä jäänyt liuos.
- Painele infuusiopussia varovasti käsin, jotta nesteet sekoittuvat hyvin.
- Annos tulee antaa välittömästi, aina kun se on mahdollista.
- Jos liuosta ei anneta heti valmistamisen jälkeen, infuusiopussi tulee säilyttää jääkaapissa.
- Jos infuusiopussia säilytetään jääkaapissa, se tulee poistaa jääkaapista ja antaa lämmitetty huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.
- Käyttämättä jäänyt laimennettu liuos on hävitettävä 24 tunnin kuluttua.

5.2 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista.

5.3 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Inhaloitavaa tsanamiviiriä saaneilla potilailla on hyvin harvoin ilmoitettu esiintyneen bronkospasmeja ja/tai hengitysfunktion huononemista. Tämä voi olla akuuttia ja/tai vakavaa. Bronkospasmeista IV zanamivir -hoidon yhteydessä ei ole saatavilla tietoa. Osalla näistä potilaista ei ollut aikaisempaa hengityselinsairauksien historiaa. Jos potilaalla havaitaan tällaisia reaktioita, on tsanamiviirin käyttö lopetettava ja tehtävä välittömästi terveydentilan arvio.

Neuropsykiatrisia tapahtumia, kuten kouristuksia, hourailua, hallusinaatioita ja epänormaalia käyttäytymistä, on ilmoitettu esiintyneen inhaloitavan tsanamiviirihoidon yhteydessä influenssapotilailla, etenkin lapsilla ja nuorilla. Siksi potilaita on valvottava tarkasti käyttäytymismuutosten varalta ja hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä tulee arvioida jokaisen potilaan kohdalla huolellisesti.

Potilailla, joilla on influenssaoireita, kuten kuumetta ja nestehukkaa, on ilmoitettu esiintyneen vasovagaalisia reaktioita pian tsanamiviirin inhaloinnin jälkeen.

Allergistyyppisiä reaktioita, mukaan lukien anafylaktiset ja anafylaktoidit reaktiot, kasvojen ja suunielun turvotus, vakavat ihoreaktiot (mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), on ilmoitettu esiintyneen RELENZAn (tsanamiviiri-inhalaatiojauhe) käytön yhteydessä. IV zanamivirin käyttö on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava, jos potilaalla ilmenee allerginen reaktio tai sellaista epäillään.

Tsanamiviiri eliminoituu munuaispuhdistuman kautta. Siksi suonensisäisen tsanamiviirin annosta on pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisesti heikentynyt, ja siksi tässä potilasryhmässä annoksen pienentämistä on harkittava.

IV zanamivir -hoitoa saavilla, vaikeaa influenssaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen maksatapahtumia, jotka voivat olla vaikeita. Suurimmalla osalla potilaista näihin löydöksiin vaikuttaa influenssaan liittyvän sairauden vaikeus tai taustalla oleva samanaikainen sairaus, eikä syy-yhteyttä IV zanamivir -hoitoon ole vahvistettu. Potilaita, joilla todetaan suurentuneita maksaentsyymiarvoja, tulee tarkkailla huolellisesti, ja hoidon jatkamisen hyötyjä tulee verrata mahdollisiin riskeihin.

5.4 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsanamiviiri ei sitoudu proteiineihin eikä metaboloidu tai muunnu maksassa. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

5.5 Raskaus ja imetys

Tsanamiviirin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. IV zanamiviria tulee antaa raskaana oleville vain, jos mahdollisen hyödyn uskotaan olevan suurempi kuin sikiön kohdistuvan mahdollisen riskin.

5.6 Yhteensopimattomuudet

IV zanamivirin yhteensopivuutta muiden infuusioliuosten ja lääkevalmisteiden kuin 0,9-prosenttisen natriumkloridiliuoksen kanssa ei tunneta. Tietoja, jotka tukevat tsanamiviirin laimentamista dekstroosia sisältävillä liuoksilla tai liuoksilla, jotka sisältävät muita elektrolyyttejä kuin natriumkloridia, ei ole saatavilla.

IV zanamiviria ei tule antaa yhtä aikaa muiden suonensisäisten lääkevalmisteiden kanssa eikä valmistaa liuoksiin, jotka sisältävät dekstroosia tai muita elektrolyyttejä.

5.7 Yliannostus

IV zanamivirin käytön yhteydessä ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Koska tsanamiviirin molekyylipaino on pieni, sen sitoutumisaste proteiineihin on alhainen ja jakautumistilavuus pieni, sen odotetaan poistuvan hemodialyysissä. Siksi hemodialyysiä voidaan harkita hoitotoimenpiteenä oireellisessa yliannostustapauksessa.

5.8 Kesto aika

60 kuukautta

5.9 Säilytysolosuhteet

Zanamivir-injektiopullot tulee säilyttää alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Mikrobiologisista syistä johtuen IV zanamivir tulee käyttää välittömästi liuoksen valmistamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käyttövalmiin liuoksen säilyvyysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmiste yleensä säily yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

Tämä lääkevalmiste on kertakäyttöinen. Käytön jälkeen injektiopullot ja niihin mahdollisesti jäänyt liuos on hävitettävä.

5.10 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. MUUTA TIETOA

▪ Yhteenveto olennaisista farmakologisista ominaisuuksista

Tsanamiviiri on neuraminidaasin, influenssaviruksen pintaentsyymien, selektiivinen estäjä. Neuraminidaasin esto havaittiin in vitro hyvin pienillä tsanamiviiripitoisuuksilla (50 %:n esto pitoisuuksilla 0,64–7,9 nM influenssan A- ja B-kantoja vastaan).

Viruksen neuraminidaasi auttaa juuri muodostuneiden viruspartikkeleiden vapautumista infektioituneista soluista ja voi auttaa viruksen pääsyä nenäeritteeseen tai bronkusliman läpi limakalvon epiteelikerroksen soluihin, jolloin virusinfektio voi levitä muihin soluihin.

Tämän entsyymien esto heijastuu sekä in vitro että in vivo -toiminnassa A- ja B-influenssaviruksen replikaatiossa ja kattaa kaikki tunnetut influenssavirus A:n neuraminidaasin alatyypit.

Tsanamiviiri toimii solunulkoisesti. Se vähentää sekä influenssavirus A:n että B:n lisääntymistä estämällä infektioivien influenssavirionien vapautumista hengitysteiden epiteelisoluista.

Influenssaviruksen kahdentuminen tapahtuu hengitysteiden pintaepiteelissä. Paikallisesti annetun tsanamiviirin teho tässä on vahvistettu kliinisissä kokeissa.

Toistaiseksi viruksia, joilla olisi vähentynyt herkkyys tsanamiviirille, ei ole löydetty näytteissä, joita on otettu ennen hoitoa ja hoidon jälkeen potilailta kliinisissä tutkimuksissa.

In vitro kehitetyissä influenssavirusmutaatioissa ristiresistenssiä on havaittu joissakin tsanamiviirille resistentteissä ja joissakin oseltamiviirille resistentteissä kannoissa.

Kliinisessä käytössä ilmenevän ristiresistenssin riskiä ei ole tutkittu.

▪ Yhteenveto olennaisista kliinisistä ominaisuuksista

Kliinistä tietoa IV zanamivirin tehosta sekä tietoa lääkkeen turvallisuudesta on saatavilla erittäin vähän [Marty, 2014]. IV zanamiviria tutkitaan kliinisissä tutkimuksissa.

▪ Viitteet

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.

Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S et al. Quantification of lean body weight. *Clin Pharmacokinetics* 2005; 44:1051-1065.

Joy MS, Matzke GR, Armstrong DK, Marx MA, Zarowitz BJ. A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1998;32:362-375.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007; 53:766-72.

Marty FM, Man CY, van der Horst C, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous zanamivir treatment in hospitalized adults with influenza: An open-label, multicenter, single-arm, Phase II study. *Journal Infect Dis* 2014; 209(4):542-550.

Pierrat A, Gravier E, Saunders C, et al. Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of diet in Renal disease formulas. *Kidney International* 2003; 64:1425-1436.

Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:67-76.

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatric Clinics of North America* 1987; 34:571-590.

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20(3):629-637.

7. TURVALLISUUSSEURANNAN EHDOT

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 artiklan 83(6) mukaisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 artiklassa 25 määriteltyjä lääketurvatoiminnan sääntöjä ja vastuita, jotka viittaavat keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saaneisiin lääkevalmisteisiin, kuten määritellään artikloissa 3(1) ja (2), sovelletaan lääkevalmisteisiin, joiden erityislupakäytön ehdoista on annettu lausunto. Siksi jäsenvaltio(t) varmistaa (varmistavat), että nämä lääketurvatoiminnan säännöt ja vastuut täyttyvät.

8. LÄÄKEVALVONTAKOMITEAN (CHMP) LAUSUNNON PÄIVÄMÄÄRÄ

26.02.2015