

# 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.

Apuaineet: 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.

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.

Kausiluontoinen 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 apuaineille.

### **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 Relenzaa 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.).

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**

Tsanamiviiri ei sitoudu plasman proteiineihin eikä metaboloitu tai muutu maksassa. Kliinisesti merkittävät lääkeaineinteraktiot ovat epätodennäköisiä. Tsanamiviiri annettuna 28 päivän ajan ei heikentänyt influenssarokotteen antamaa immuunivastetta.

#### **4.6. Raskaus ja imetys**

**Raskaus:** Relenzan raskaudenaikaisen käytön turvallisuus on osoittamatta.

Rotilla ja kaneilla on osoitettu, että tsanamiviiri läpäisee istukan. Korkeat tsanamiviiriannokset eivät aiheuttaneet epämuodostumia rotilla eikä kaneilla ja vain pieniä muutoksia raportoitiin. Mahdollisesta riskistä ihmiselle ei ole tietoa. Relenzaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei odotettu hyöty äidille ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva vaara.

**Imetys:** Rotilla on todettu, että tsanamiviiri erittyy maitoon. Ei ole tietoa siitä, erittyykö lääkeaine myös äidinmaitoon.

Tsanamiviirin käyttöä ei suositella imettäville äideille.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tsanamiviiri ei vaikuta tai vaikuttaa mitättömän vähän autolla-ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Relenzan käytön jälkeen on raportoitu harvinaisina tapauksina akuuttia bronkospasmia ja/tai vakavaa hengitystojinnan 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10.000$ ).

Jokaisen frekvenssiryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään vähenevän vakavuuden järjestyksessä.

##### **Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinaiset: allergistyyppiset reaktiot kuten kasvojen sekä suun ja nielun turvotus

##### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

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

##### **Iho ja ihonalainen kudos**

Hyvin harvinaiset: ihottuma, urtikaria

##### **Psykkiset häiriöt ja hermosto:**

Kouristuksia ja psykkisiä haittoja kuten tajunnan tason alenemista, epänormaalia käytöstä, aistiharhoja ja sekavuustiloja on raportoitu influenssapotilailla Relenzan antamisen yhteydessä. Oireita raportoitiin pääasiassa lapsilla ja nuorilla. Kouristuksia ja psykkisiä oireita on raportoitu myös

influenssapotilailla, jotka eivät ole käyttäneet Relenzaa.

#### 4.9. Yliannostus

Vahingossa tapahtuva yliannostus on epätodennäköistä johtuen lääkemuodon luonteesta, antoreitistä ja tsanamiviirin huonosta hyötyosuudesta (2-3 %) suun kautta annettuna. Tsanamiviiriä on annettu 64 mg/vrk (noin 3 kertaa suositeltu vuorokautinen maksimiannos) suun kautta inhaloimalla (nebulisaattorilla) ilman haittavaikutuksia. Lisäksi systeeminen altistus laskimonsisäisen annon jälkeen annoksella 1200 mg/vrk viiden päivän ajan ei aiheuttanut haittavaikutuksia.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Viruslääkkeet, neuraminidaasin estäjät  
ATC-koodi J05AH01

**Vaikutustapa:** 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. Kliinisissä tutkimuksissa potilailta ennen hoitoa ja hoidon jälkeen otetuissa näytteissä ei tähän mennessä ole havaittu viruksia, joiden herkkyys tsanamiviirille olisi ollut alentunut.

Ristiresistenssiä on todettu joidenkin *in vitro* -tuotettujen tsanamiviiri-resistenttien ja joidenkin oseltamiviiri-resistenttien influenssavirusmutanttien välillä. Tutkimuksia ei ole tehty, joissa olisi arvioitu ristiresistenssin ilmaantumisen vaaraa kliinisen käytön aikana.

#### **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 influenssa-oireiden 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 tutkimusten Intent-to-Treat populaatio käsitti 2942 potilasta, joista 1490 sai 10 mg tsanamiviiriä kahdesti päivässä oraalisen inhalaationa.

Kaikkien kuuden III-faasin tutkimuksen pääasiallinen päätepiste 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
<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 iäkkäillä potilailla NAI30012</b>	n=114 7.5	n=120 7.25	0.25	(-2.0 – 3.25) 0.609
<b>Tutkimus lapsipotilailla NAI30009</b>	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 suoritettussa 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**

Relenzan tehokkuus ehkäistä luonnollisesti esiintyvää influenssaa on osoitettu kahdessa altistuksen jälkeisessä ehkäisy tutkimuksessa kotitalouksissa ja kahdessa influenssakauden ehkäisy tutkimuksessa influenssan puhkeamis aikaan avohoidossa. Näissä tutkimuksissa pääasiallinen tehokkuutta mittaava päätepiste 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, polymeraasiketjureaktio) 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.

#### **Kausiluontoinen 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. 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 10-20 % 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:** Oraalisen inhalaation jälkeen tsanamiviiri jakautuu korkeina pitoisuuksina kaikkialle hengitysteihin vapauttaen näin lääkeaineen influenssan sijaintipaikkaan. 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen tsanamiviiripitoisuudet mitattiin ysköksestä. Tsanamiviiripitoisuudet olivat 12 h:n kohdalla 337-kertaiset (vaihteluväli 58-1593) ja 24 h:n kohdalla 52-kertaiset (vaihteluväli 17-286) keskimääräiseen neuraminidaasin IC<sub>50</sub>-arvoon nähden. Tsanamiviirin korkeat pitoisuudet hengitysteissä aiheuttavat nopean virusneuraminidaasin inhibiition. Pääasiallinen välitön sedimentaatiopaikka on nielu (keskimäärin 78 %), josta tsanamiviiri eliminoituu nopeasti mahasuolikanavaan. Keuhkoissa varhainen sedimentaatio vaihteli välillä 8-21 %.

**Metabolia:** Tsanamiviirin on osoitettu erittyvän munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena. Metaboloitumista ei tapahdu. *In vitro*-tutkimusten mukaan tsanamiviirillä ei ollut vaikutusta monien eri sytokromi P450-isoentsyymien (CYP1A/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) koetinsubstraattien aktiivisuuteen ihmisen maksan mikrosomeissa. Se ei myöskään indusoinut sytokromi P450:tä rotilla. Tämä viittaa siihen, että metaboliset interaktiot tsanamiviirin ja muiden lääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä *in vivo*.

**Eliminaatio:** Tsanamiviirin puoliintumisaika seerumissa on 2.6-5.05 tuntia oraalisen inhalaation jälkeen. Se erittyy kokonaan muuttumattomana virtsaan. 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 10-20 %. Tsanamiviirillä suoritettua 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 (10-20 %) 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.

**Lapsipotilaat:** 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.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti (sisältää maitoproteiinia)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3. Kesto aika**

7 vuotta

### **6.4. Säilytys**

Säilytettävä alle +30 °C:n lämpötilassa.

### **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 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.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

GlaxoSmithKline Oy, PL 24, 02231 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13990

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.6.1999/9.2.2004



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.5.2009