

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relenza 5 mg/dose polvere per inalazione in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna quantità di polvere per inalazione in contenitore monodose (un blister) contiene 5 mg di zanamivir. Ciascuna inalazione erogata (la quantità rilasciata dal boccaglio del Diskhaler), contiene 4,0 mg di zanamivir.

Eccipienti con effetti noti

Lattosio monoidrato (che contiene proteine del latte, circa 20 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose. Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza

Relenza è indicato per il trattamento dell'influenza, sostenuta sia da virus di tipo A che di tipo B, negli adulti e nei bambini (di età uguale o maggiore di 5 anni), che manifestano i sintomi tipici dell'influenza in presenza di influenza circolante nella comunità.

Prevenzione dell'influenza

Relenza è indicato per la profilassi post esposizione dell'influenza, sostenuta sia da virus di tipo A che di tipo B, negli adulti e nei bambini (di età uguale o maggiore di 5 anni) in seguito ad un contatto con un soggetto clinicamente diagnosticato in un nucleo familiare (vedere paragrafo 5.1 per i bambini di età compresa tra 5 e 11 anni). In casi eccezionali, Relenza può essere considerato per la profilassi stagionale dell'influenza sia di tipo A che di tipo B, durante un'epidemia in comunità (ad esempio nel caso di una non corrispondenza tra i ceppi del vaccino e quelli circolanti e in caso di pandemia).

Relenza non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale. L'uso appropriato di Relenza per la prevenzione dell'influenza deve essere determinato caso per caso secondo le circostanze e la protezione richiesta per la popolazione.

L'uso degli antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere preso in considerazione sulla base delle raccomandazioni ufficiali, della variabilità dell'epidemiologia e dell'impatto della malattia nelle differenti aree geografiche e nelle popolazioni di pazienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I farmaci somministrati per inalazione, ad esempio i medicinali per la cura dell'asma, devono essere inalati prima della somministrazione di Relenza (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'influenza

Il trattamento deve iniziare il più presto possibile, entro 48 ore dopo l'insorgenza dei sintomi per gli adulti ed entro le 36 ore dopo l'insorgenza dei sintomi per i bambini.

Relenza va somministrato nel tratto respiratorio solo per via inalatoria orale, utilizzando l'apposito dispositivo "Diskhaler" fornito con la confezione. Per ogni inalazione deve essere usato un blister.

La dose raccomandata di Relenza per il trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini dall'età di 5 anni è di 2 inalazioni (2 x 5 mg) due volte al giorno per 5 giorni, per un totale di 20 mg al giorno di dose inalata.

Prevenzione dell'influenza

Profilassi post esposizione

La dose raccomandata di Relenza per la prevenzione dell'influenza, a seguito di un contatto stretto con un individuo, è di 2 inalazioni (2 x 5 mg) una volta al giorno per 10 giorni. La terapia deve iniziare il più presto possibile ed entro le 36 ore dal contatto con una persona con infezione.

Profilassi stagionale

La dose raccomandata di Relenza per la prevenzione dell'influenza durante un'epidemia in comunità è di 2 inalazioni (2 x 5 mg) una volta al giorno fino a 28 giorni.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica: non viene richiesta alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani: non viene richiesta alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Controindicato nei pazienti con allergia alle proteine del latte.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

A causa del limitato numero di pazienti con asma grave o con altre malattie respiratorie croniche, pazienti con malattie croniche instabili o pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 5.1) che sono stati trattati, non è stato possibile dimostrare l'efficacia e la sicurezza di Relenza in questi gruppi. A causa di dati limitati e non conclusivi, l'efficacia di Relenza nella prevenzione dell'influenza in casa di cura non è stata dimostrata. Anche l'efficacia di zanamivir per il trattamento dei pazienti anziani di età \geq ai 65 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1).

Sono stati riportati casi molto rari di pazienti in trattamento con Relenza che hanno avuto broncospasmo e/o peggioramento anche acuto e/o grave della funzione respiratoria. Alcuni di questi pazienti non avevano precedenti di malattie respiratorie. I pazienti che manifestano tali reazioni devono sospendere Relenza ed immediatamente richiedere una valutazione medica.

A causa della limitata esperienza, i pazienti con asma grave richiedono un'attenta valutazione del rischio in relazione al beneficio atteso e Relenza non deve essere somministrato senza che siano disponibili un attento controllo medico e adeguati strumenti clinici in caso di broncocostrizione. Nei pazienti con asma persistente e grave broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) la gestione della malattia di base deve essere ottimizzata durante la terapia con Relenza.

Nel caso zanamivir sia considerato appropriato per pazienti con asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva, il paziente deve essere informato del potenziale rischio di broncospasmo con Relenza e deve avere

a disposizione un broncodilatatore ad azione rapida. I pazienti in terapia di mantenimento con broncodilatatori per inalazione devono essere avvertiti di usare il loro broncodilatatore prima di assumere Relenza (vedere paragrafo 4.2).

L'inalazione della polvere di zanamivir non deve essere praticata attraverso una soluzione estemporanea per la somministrazione mediante nebulizzazione o ventilazione meccanica. Sono stati segnalati casi di pazienti ospedalizzati con l'influenza che avevano ricevuto una soluzione ottenuta con zanamivir polvere per inalazione somministrata per nebulizzazione o ventilazione meccanica; tra questi si è verificato un caso mortale in cui è stato riferito che il lattosio, presente in questa formulazione, ha ostacolato il corretto funzionamento dell'apparecchiatura. Zanamivir polvere per inalazione deve essere somministrato solo mediante l'uso del dispositivo fornito con la confezione (vedere paragrafo 4.2).

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza della Lapp lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Relenza non è un sostituto della vaccinazione contro l'influenza e l'uso di Relenza non deve compromettere la valutazione degli individui per la vaccinazione antinfluenzale annuale. La protezione contro l'influenza ha effetto solo fino a quando Relenza viene somministrato. Relenza deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza solo quando dati epidemiologici attendibili indichino che l'influenza sta circolando nella comunità.

Relenza è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Non c'è evidenza circa l'efficacia di Relenza verso qualsiasi malattia causata da agenti patogeni diversi dai virus dell'influenza.

Sono stati riportati eventi neuropsichiatrici durante la somministrazione di Relenza nei pazienti con influenza soprattutto nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, i pazienti devono essere strettamente controllati circa i cambiamenti del comportamento e per ciascun paziente si devono valutare attentamente i benefici e i rischi relativi alla prosecuzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Potenziale impatto su zanamivir da parte di altri farmaci

Zanamivir è eliminato attraverso la filtrazione renale. Sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative.

Potenziale impatto di zanamivir su altri farmaci

Zanamivir non inibisce gli enzimi del citocromo P450 (CYP) CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Zanamivir non influenza nemmeno i trasportatori renali OAT1, 2, 3 e 4, OCT1 e 2, OCT2-A, OCT3 e il trasportatore di urati hURAT1.

Zanamivir, somministrato per 28 giorni, non ha compromesso la risposta immunitaria al vaccino contro l'influenza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'esposizione sistemica a zanamivir è bassa dopo somministrazione per inalazione; tuttavia, non vi sono informazioni sul passaggio attraverso la placenta di zanamivir negli esseri umani. Esiste una quantità limitata di dati (meno di 300 esiti di gravidanza) sull'uso di zanamivir in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Relenza durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna siano tali che il potenziale benefico per la madre superi in modo significativo il possibile rischio per il feto.

Allattamento

L'esposizione sistemica a zanamivir è bassa dopo somministrazione per inalazione; tuttavia, non vi sono informazioni sulla secrezione di zanamivir nel latte materno umano. Un rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/astenersi dalla terapia con Relenza, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto clinicamente significativo di zanamivir sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zanamivir non ha alcuna influenza o influenza in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati riportati rari casi di pazienti con anamnesi positiva per malattia respiratoria (asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva) e casi molto rari di pazienti senza una anamnesi positiva per malattia respiratoria in cui si è manifestato broncospasmo acuto e/o grave diminuzione della funzione respiratoria dopo l'uso di Relenza (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi considerati almeno possibilmente correlati al trattamento sono elencati di seguito per parte del corpo e tipo di organo e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati nell'ordine di gravità decrescente.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni di tipo allergico incluso edema orofaringeo

Raro: reazioni anafilattiche/anafilattoidi, edema facciale

Patologie del sistema nervoso

Non comune: reazioni di tipo vasovagale sono state riportate in pazienti con sintomi dell'influenza quali febbre e disidratazione, subito dopo l'inalazione di zanamivir.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo, dispnea, senso di restringimento o costrizione della gola

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash

Non comune: orticaria

Raro: reazioni cutanee gravi che includono eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici

Durante il trattamento con Relenza nei pazienti con influenza, sono stati riportati convulsioni ed eventi psichiatrici quali basso livello di coscienza, alterazioni comportamentali, allucinazioni e delirio. Tali sintomi sono stati riportati soprattutto nei bambini e negli adolescenti. Convulsioni e sintomi psichiatrici sono stati riportati anche nei pazienti con influenza che non assumevano Relenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I segni e i sintomi clinici riportati con sovradosaggio di zanamivir per inalazione sono simili a quelli riportati con dosi terapeutiche di zanamivir per inalazione e/o con la malattia di base.

Gestione

Poiché zanamivir ha un basso peso molecolare, uno scarso legame proteico e un ridotto volume di distribuzione, è previsto che venga rimosso mediante emodialisi. L'ulteriore gestione deve essere effettuata come clinicamente indicato o come raccomandato dal centro nazionale antiveleni.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirale, inibitore della neuroaminidasi

Codice ATC: J05AH01

Meccanismo d'azione

Zanamivir è un inibitore selettivo della neuroaminidasi, proteina enzimatica di superficie del virus dell'influenza. L'inibizione della neuroaminidasi avviene *in vitro* a concentrazioni molto basse di zanamivir (inibizione del 50% a 0,64 nM - 7,9 nM, contro i ceppi virali A e B). La neuroaminidasi virale favorisce il rilascio di particelle virali neo sintetizzate, dalle cellule infettate, e può facilitare l'accesso del virus attraverso il muco verso la superficie delle cellule epiteliali, per permettere l'infezione virale di altre cellule. L'inibizione di questo enzima si riflette sia nell'attività *in vivo* che *in vitro*, contro la replicazione del virus di tipo A e di tipo B, e comprende tutti i sottotipi di neuroaminidasi conosciuti del virus dell'influenza A.

L'attività di zanamivir avviene a livello extracellulare. Zanamivir riduce la propagazione dei virus dell'influenza A e B attraverso l'inibizione del rilascio di virioni infettivi dell'influenza dalle cellule epiteliali del tratto respiratorio. La replicazione del virus influenzale si verifica nell'epitelio superficiale del tratto respiratorio. L'efficacia di una somministrazione locale di zanamivir in questo sito è stata confermata negli studi clinici.

Resistenza

La selezione di resistenza durante il trattamento con zanamivir è rara. La ridotta sensibilità a zanamivir è associata a mutazioni che provocano cambiamenti dell'amminoacido nella neuraminidasi virale o nell'emoagglutinina virale o in entrambe. Le sostituzioni della neuroaminidasi che conferiscono ridotta sensibilità a zanamivir sono emerse durante il trattamento con zanamivir nei virus umani e in quelli con potenziale zoonotico: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). La sostituzione della neuraminidasi Q136K (A/H1N1 e A/H3N2) conferisce un alto livello di resistenza a zanamivir ma viene selezionata durante l'adattamento alla coltura cellulare e non durante il trattamento.

L'impatto clinico di una ridotta sensibilità in questi virus è sconosciuto e gli effetti di sostituzioni specifiche sulla sensibilità del virus a zanamivir possono essere dipendenti dal ceppo virale.

Resistenza crociata

La resistenza crociata tra zanamivir e oseltamivir o peramivir è stata osservata nei test di inibizione della neuraminidasi. Diverse sostituzioni dell'amminoacido della neuraminidasi che insorgono durante il trattamento con oseltamivir o peramivir hanno come risultato una ridotta sensibilità a zanamivir. L'impatto clinico delle sostituzioni associate ad una ridotta sensibilità a zanamivir e ad altri inibitori della neuraminidasi è variabile e può essere dipendente dal ceppo virale.

La sostituzione H275Y è la sostituzione più comune che conferisce resistenza alla neuraminidasi ed è associata ad una ridotta sensibilità a peramivir e oseltamivir. Questa sostituzione non ha alcun effetto su zanamivir; pertanto, i virus con sostituzione H275Y mantengono la completa sensibilità a zanamivir.

Esperienza clinica

Trattamento dell'influenza

Relenza allevia i sintomi dell'influenza e riduce la loro durata mediana di 1,5 giorni (*range* 1,0-2,5 giorni) negli adulti come viene specificato nella tabella di seguito. La mediana del tempo di attenuazione dei sintomi dell'influenza nei pazienti anziani (\geq ai 65 anni) e nei bambini di età compresa tra i 5 e 6 anni, non era ridotta in maniera significativa. L'efficacia di Relenza è stata dimostrata negli adulti altrimenti sani quando il trattamento è iniziato entro 48 ore e nei bambini altrimenti sani quando il trattamento è iniziato entro 36 ore dall'insorgenza dei sintomi. Non è stato documentato un beneficio del trattamento nei pazienti affetti da influenza senza febbre ($< 37,8^{\circ}\text{C}$).

Sono stati condotti sei studi principali multicentrici di Fase III, randomizzati, controllati con placebo, a gruppi paralleli (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 e NAI30009) con zanamivir per il trattamento dell'influenza A e B acquisita naturalmente. Lo studio NAI30008 ha arruolato solo pazienti con asma ($n=399$), BPCO ($n=87$), o asma e BPCO ($n=32$), lo studio NAI30012 ha reclutato solo pazienti anziani (≥ 65 anni) ($n=358$) e lo studio NAI30009 ha reclutato pazienti pediatrici dai 5 ai 12 anni ($n=471$). La popolazione di questi sei studi, valutata come "Intent to treat", comprendeva 2942 pazienti dei quali 1490 hanno ricevuto 10 mg di zanamivir due volte al giorno per inalazione orale. L'end-point primario era identico per tutti e sei gli studi di Fase III, ovvero il tempo di attenuazione dei segni e dei sintomi clinicamente significativi dell'influenza. Per tutti e sei gli studi di fase III l'attenuazione era definita come assenza di febbre, cioè temperatura $< 37,8^{\circ}\text{C}$ e assenza di sensazione soggettiva di febbre (espressa come normale/assente in NAI30012) e assenza o presenza solo in forma lieve (espresso come normale/assente in NAI30012) di cefalea, mialgia, tosse e mal di gola per un periodo di almeno 24 ore.

Confronto tra mediane di tempo di attenuazione dei sintomi dell'influenza (giorni): Popolazione positiva all'influenza

Studio	Placebo	Zanamivir 10 mg inalati due volte al giorno	Differenza in giorni	(95% CI) valore di p
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
Analisi combinata di NAIB3001, NAIA3002 e NAIB3002	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0, 2,0) <0,001
Studio Asthma/BPCO				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5, 3,25) 0,009
Studio negli anziani				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(da -2,0 a 3,25) 0,609
Studio pediatrico				
NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5, 2,0) < 0,001

Nella popolazione valutata come “*Intent to Treat (ITT)*”, la differenza nel tempo di attenuazione dei sintomi è stata 1,0 giorno (95% CI: da 0,5 a 1,5) nell’analisi combinata degli studi NAIB3001, NAIA3002 e NAIB3002, 1,0 giorno (95% CI: da 0 a 2) nello studio NAI30008, 1,0 giorno (95% CI: da -1,0 a 3,0) nello studio NAI30012 e 0,5 giorni (95% CI: da 0 a 1,5) nello studio NAI30009. Nei bambini ad alto rischio i dati sono limitati.

In un’analisi combinata di pazienti con influenza B (n=163) che includeva 79 pazienti trattati con zanamivir, si è osservato un beneficio del trattamento di 2 giorni (95% CI: da 0,5 a 3,50).

In un’analisi complessiva dei tre studi di Fase III nei soggetti positivi all’influenza, per la maggior parte adulti sani, l’incidenza delle complicanze è stata di 152/558 (27%) nei soggetti che ricevevano placebo e di 119/609 (20%) nei soggetti che ricevevano zanamivir (rischio relativo zanamivir:placebo 0,73; 95% CI: da 0,59 a 0,90, p=0,004). Nello studio NAI30008 che arruolava pazienti con asma e BPCO, l’incidenza delle complicanze è stata di 56/153 (37%) nei soggetti positivi all’influenza che ricevevano placebo e di 52/160 (33%) nei soggetti positivi all’influenza che ricevevano zanamivir (rischio relativo zanamivir:placebo 0,89; 95% CI: da 0,65 a 1,21, p=0,520). Nello studio NAI30012 nel quale sono stati arruolati pazienti anziani, l’incidenza di complicanze è risultata pari a 46/114 (40%) nei soggetti positivi all’influenza trattati con placebo e 39/120 (33%) nei soggetti positivi all’influenza trattati con zanamivir (rischio relativo zanamivir:placebo 0,80, 95% CI: da 0,57 a 1,13, p=0,256). Nello studio pediatrico NAI30009, l’incidenza delle complicanze è stata di 41/182 (23%) nei soggetti positivi all’influenza che ricevevano placebo e di 26/164 (16%) nei soggetti positivi all’influenza che ricevevano zanamivir (rischio relativo zanamivir:placebo 0,70; 95% CI: da 0,45 a 1,10, p=0,151).

In uno studio controllato con placebo, in pazienti con asma di entità prevalentemente lieve/moderata e/o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), non è stata evidenziata alcuna differenza clinicamente

significativa tra zanamivir e placebo nel volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) o nel picco di flusso espiratorio (PEFR), misurati durante o dopo la fine del trattamento.

Prevenzione dell'influenza

L'efficacia di Relenza nel prevenire la malattia influenzale che si verifica naturalmente è stata dimostrata in due studi di profilassi post esposizione in nuclei familiari e in due studi di profilassi stagionale durante epidemie influenzali in comunità. L'end point primario di efficacia in questi studi è stata l'incidenza di influenza sintomatica, confermata in laboratorio, definita come presenza di due o più dei seguenti sintomi: temperatura orale di 37,8°C o sensazione soggettiva di febbre, tosse, cefalea, mal di gola e mialgia; e influenza confermata a livello di laboratorio mediante coltura, PCR o sierconversione (definita come un aumento di 4 volte del titolo anticorpale nel convalescente rispetto ai valori basali).

Profilassi post esposizione

Due studi hanno valutato la profilassi post esposizione in contatti di un nucleo familiare a seguito di un caso indice. Entro 1,5 giorni dalla comparsa dei sintomi in un caso indice, ogni familiare (incluso tutti i membri della famiglia di età \geq di 5 anni) veniva randomizzato per assumere 10 mg di Relenza o placebo per via inalatoria una volta al giorno per 10 giorni. Solo nel primo studio, ciascun caso indice era randomizzato per ricevere lo stesso trattamento (Relenza o placebo) degli altri membri della famiglia. In questo studio, la percentuale di familiari con almeno un nuovo caso di influenza sintomatica si è ridotta dal 19% (32 su 168 familiari) con placebo al 4% (7 su 169 familiari) con Relenza (79% di efficacia protettiva; 95% CI: da 57% a 89%, $p < 0,001$). Nel secondo studio i casi indice non sono stati trattati e l'incidenza di influenza sintomatica si è ridotta dal 19% (46 su 242 familiari) con placebo al 4% (10 su 245 familiari) con Relenza (81% di efficacia protettiva; 95% CI: da 64% a 90%, $p < 0,001$). I risultati sono stati simili nei sottogruppi con influenza A o B. In questi studi che comprendevano un totale di 2128 contatti, 553 erano bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, dei quali, 123 di età compresa tra 5 e 6 anni. L'incidenza di influenza sintomatica, confermata in laboratorio, nel gruppo di età compresa tra i 5 e i 6 anni (placebo verso zanamivir) è stata di 4/33 (12%) verso 1/28 (4%) nel primo studio e 4/26 (15%) verso 1/36 (3%) nel secondo studio, che sembra essere coerente con le categorie di soggetti di età maggiore. Tuttavia, dal momento che gli studi non sono stati ideati per stabilire l'efficacia protettiva nelle singole categorie di età, non è stata effettuata un'analisi formale per sottogruppo.

Profilassi stagionale

Due studi di profilassi stagionale hanno valutato Relenza 10 mg rispetto al placebo per inalazione una volta al giorno per 28 giorni durante epidemie in comunità. Nel primo studio che comprendeva soggetti altrimenti sani, non vaccinati, adulti di età uguale o maggiore di 18 anni, l'incidenza di influenza sintomatica si è ridotta dal 6,1% (34 su 554) con placebo al 2,0% (11 su 553) con Relenza (67% di efficacia protettiva; 95% CI: da 39% a 83%, $p < 0,001$). Il secondo studio comprendeva soggetti residenti in comunità di età uguale o maggiore di 12 anni ad alto rischio di complicanze da influenza, in cui il 67% dei soggetti aveva ricevuto il vaccino nella stagione dello studio. Ad alto rischio erano definiti i soggetti di età uguale o maggiore di 65 anni e i soggetti con disturbi cronici di tipo respiratorio o cardiovascolare o con diabete mellito. In questo studio l'incidenza di influenza sintomatica si è ridotta dal 1,4% (23 su 1685) con placebo allo 0,2% (4 su 1678) con Relenza (83% di efficacia protettiva; 95% CI: da 56% a 93%, $p < 0,001$).

A causa di dati limitati e non conclusivi, l'efficacia di Relenza nella prevenzione dell'influenza in casa di cura non è stata dimostrata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato che la biodisponibilità orale assoluta del farmaco è bassa [la media (min-max) è del 2% (1%-5%)]. Studi simili di zanamivir inalato per via orale indicano che circa 4-17% della dose è assorbita a livello sistemico con un picco della concentrazione sierica generalmente entro 1-2 ore. Lo scarso assorbimento del farmaco risulta in una bassa concentrazione sistemica e pertanto non c'è una significativa esposizione sistemica a zanamivir dopo inalazione orale. Non si evidenzia alcuna modifica nella cinetica dopo dosi ripetute di somministrazione per inalazione orale.

Distribuzione: zanamivir non è legato alle proteine (<10%). Il volume di distribuzione di zanamivir negli adulti è di circa 16 L, che si avvicina circa al volume dei liquidi extracellulari. Dopo inalazione orale, zanamivir si deposita in maniera estesa ad alte concentrazioni lungo tutto il tratto respiratorio, portando in questo modo il farmaco nel sito dell'infezione dell'influenza.

Biotrasformazione: è stato dimostrato che zanamivir viene escreto a livello renale come farmaco immutato e non viene metabolizzato.

Eliminazione: l'emivita sierica di zanamivir in seguito a somministrazione per inalazione orale, è compresa in un intervallo tra 2,6 e 5,05 ore. Esso viene interamente eliminato mediante filtrazione renale. Il valore di clearance totale è compreso fra 2,5 e 10,9 L/ora come calcolato approssimativamente sulla base della clearance renale. L'eliminazione renale viene completata entro 24 ore.

Pazienti con compromissione renale: circa il 4-17% della dose inalata di zanamivir viene assorbita. In un gruppo di pazienti con compromissione renale grave arruolati nello studio di somministrazione singola endovenosa, i soggetti sono stati sottoposti a prelievo dopo una dose di 2 mg ovvero 2 - 4 volte l'esposizione attesa dopo l'inalazione. Usando un normale dosaggio (10 mg due volte al giorno) l'esposizione prevista al quinto giorno è 40 volte inferiore di quella tollerata in soggetti sani dopo somministrazione endovenosa ripetuta. Considerata l'importanza delle concentrazioni locali, la bassa esposizione sistemica e la precedente tollerabilità dimostrata da esposizioni molto più elevate, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione epatica: zanamivir non viene metabolizzato, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica.

Pazienti anziani: alla dose terapeutica di 20 mg al giorno, la biodisponibilità è bassa (4-17%) e per questo non vi è una significativa esposizione a livello sistemico del paziente a zanamivir. È improbabile che qualsiasi alterazione dei parametri farmacocinetici che si possa verificare con l'età, abbia un'implicazione clinica e pertanto, non è raccomandata alcuna modifica della dose.

Pazienti pediatrici: in uno studio in aperto a singola dose è stata valutata la farmacocinetica di zanamivir in 16 soggetti pediatrici di 6-12 anni di età mediante l'impiego di 10 mg di polvere secca nella formulazione per inalazione (dispositivo Diskhaler). L'esposizione sistemica è risultata simile a quella ottenuta dopo somministrazione di 10 mg di polvere per inalazione negli adulti, ma la variabilità è stata ampia in tutti i gruppi di età e più pronunciata nei bambini più piccoli. Cinque pazienti sono stati esclusi a causa delle concentrazioni sieriche non rilevabili a tutti gli intervalli di tempo o 1,5 ore dopo la dose, suggerendo un'inadeguatezza del rilascio del farmaco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi generali di tossicità non hanno evidenziato alcuna tossicità significativa di zanamivir. Zanamivir non si è dimostrato genotossico e non è stato rilevato alcun risultato clinicamente rilevante in studi di cancerogenesi a lungo termine nel ratto e nel topo.

Non sono state osservate malformazioni, tossicità materna o embriotossicità correlate al medicinale in ratti e conigli in gravidanza o nei loro feti dopo somministrazione endovenosa di zanamivir a dosi fino a 90 mg/kg/die. In seguito a somministrazione sottocutanea di zanamivir, in uno studio aggiuntivo sullo

sviluppo embriofetale del ratto, è stato osservato un aumento dei tassi di incidenza di una varietà di alterazioni e varianti scheletriche e viscerali minori nella prole esposta alla dose massima di 80 mg/kg, tre volte al giorno (240 mg/kg/die, dose giornaliera totale), la maggior parte delle quali è rimasta all'interno dei tassi di base dell'evento storico nel ceppo studiato. Sulla base delle misurazioni della AUC, la dose di 80 mg/kg (240 mg/kg/die) ha prodotto un'esposizione circa 1000 volte l'esposizione umana alla dose clinica inalata. Nello studio sullo sviluppo peri e post-natale condotto nei ratti, non vi è stata alcuna compromissione clinicamente significativa dello sviluppo della prole.

Dosi endovenose di zanamivir fino a 90 mg/kg/die non hanno prodotto alcun effetto sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva della generazione trattata o di quella successiva nei ratti maschi e femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato (contenente proteine del latte).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

10 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Relenza polvere per inalazione è confezionata in dischi circolari laminati in alluminio (Rotadisk) muniti di quattro blister regolarmente distanziati tra loro. Il Diskhaler, inalatore in materiale plastico azionato dall'inspirazione, viene impiegato per la somministrazione delle dosi (il contenuto di due blister costituisce una dose) da questi dischi circolari ed è fornito nella confezione.

La confezione contiene 1 o 5 dischi laminati e un Diskhaler.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'inalatore (Diskhaler) è caricato con un disco contenente la polvere inalatoria contenuta nei singoli blister. Questi blister vengono perforati con l'uso dell'inalatore e, mediante una profonda inspirazione, la polvere può venire inalata attraverso il boccaglio nel tratto respiratorio. Nella confezione sono contenute le istruzioni dettagliate per l'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 Verona

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 Rotadisk da 4 blister da 5 mg per blister
5 Rotadisk da 4 blister da 5 mg per blister

A.I.C.: 034497014

A.I.C.: 034497026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 ottobre 1999

Data del rinnovo più recente: 02 ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco