

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relenza 5 mg/dosis polvo para inhalación (unidosis)

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada medida para inhalación (un alvéolo) contiene 5 mg de zanamivir. Cada inhalación liberada (la cantidad que sale por la boquilla del Diskhaler) contiene 4,0 mg de zanamivir.

#### Excipientes con efecto conocido:

Lactosa monohidrato (aproximadamente 20 mg, que contiene proteína láctea)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis).  
Polvo blanco o casi blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Tratamiento de la gripe

Relenza está indicado para el tratamiento de la gripe A y B en adultos y niños ( $\geq 5$  años) que muestran síntomas típicos de la gripe cuando se ha detectado la presencia del virus en la comunidad.

##### Prevención de la gripe

Relenza está indicado para la profilaxis post-exposición de la gripe A y B en adultos y niños ( $\geq 5$  años) que hayan tenido contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente con el que conviven (para niños de 5-11 años ver sección 5.1). El uso de Relenza en la profilaxis estacional de la gripe A y B durante un brote en la comunidad podría considerarse en situaciones excepcionales (tales como cuando existen diferencias entre la cepa circulante y la cepa vacunal, y en situación de pandemia).

Relenza no sustituye la vacunación contra la gripe. El uso adecuado de Relenza para la prevención de la gripe debe valorarse de manera específica dependiendo de las circunstancias y la población que necesite protección.

El uso de antivirales para el tratamiento y la prevención de la gripe debe considerar además las recomendaciones oficiales, la variabilidad epidemiológica y el impacto de la enfermedad en distintas áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Los fármacos inhalados, p.ej. medicación contra el asma, deben administrarse antes de la administración de Relenza (ver sección 4.4).

##### Tratamiento de la gripe

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, en el espacio de 48 horas tras la aparición de los síntomas en adultos y en el espacio de 36 horas tras la aparición de los síntomas en niños.

Relenza se administra en el tracto respiratorio únicamente mediante inhalación oral, empleando el dispositivo Diskhaler que se proporciona. Se debe utilizar un alvéolo para cada inhalación.

La dosis recomendada de Relenza para el tratamiento de la gripe en adultos y niños a partir de 5 años

es de dos inhalaciones (2 x 5 mg) dos veces al día durante cinco días, lo cual proporciona una dosis inhalada total diaria de 20 mg.

#### *Prevención de la gripe*

##### Profilaxis post-exposición

La dosis recomendada de Relenza para la prevención de la gripe tras un contacto cercano con una persona con gripe es de dos inhalaciones (2 x 5 mg) una vez al día durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible y en el espacio de 36 horas tras la exposición a una persona infectada.

##### Profilaxis estacional

La dosis recomendada de Relenza para la prevención de la gripe durante un brote en la comunidad es de dos inhalaciones (2 x 5 mg) una vez al día hasta 28 días.

Función renal o hepática alterada: No se precisa modificación de la dosis (ver sección 5.2.).

Pacientes de edad avanzada: No se precisa modificación de la dosis (ver sección 5.2.).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Contraindicado en pacientes con alergia a las proteínas de la leche.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La eficacia y la seguridad de Relenza en pacientes con asma grave o con otras enfermedades respiratorias crónicas, así como en pacientes con enfermedades crónicas inestables o en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 5.1) no ha podido ser demostrada debido al escaso número de pacientes tratados. Asimismo, no se ha podido establecer la eficacia de Relenza en la prevención de la gripe en pacientes institucionalizados debido a datos escasos y no concluyentes.

Tampoco se ha demostrado la eficacia de zanamivir para el tratamiento de pacientes de edad avanzada  $\geq 65$  años (ver sección 5.1).

En pacientes en tratamiento con Relenza se han comunicado muy raramente casos de broncoespasmo y/o disminución de la función respiratoria que pueden ser de carácter agudo/grave. Algunos de estos pacientes no tenían antecedentes de enfermedad respiratoria. Cualquier paciente que experimente reacciones de este tipo deberá interrumpir el tratamiento con Relenza y consultar inmediatamente con su médico.

En pacientes con asma grave y debido a la escasa experiencia, se debe valorar cuidadosamente el riesgo con relación al beneficio esperado y no se debe administrar Relenza a menos que se realice un estrecho control médico y se disponga de los medios clínicos adecuados en caso de broncoconstricción. En pacientes con asma persistente o con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave, el manejo de la enfermedad subyacente debe optimizarse durante la terapia con Relenza.

Cuando se considere adecuado administrar zanamivir a pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se deberá informar al paciente del riesgo potencial de aparición de broncoespasmo con Relenza, así como de la necesidad de tener a mano un broncodilatador de acción rápida. En aquellos pacientes sometidos a tratamiento broncodilatador de mantenimiento por vía inhalatoria, se aconsejará el uso del broncodilatador antes de usar Relenza (ver sección 4.2).

Zanamivir, polvo para inhalación, no se debe reconstituir como una solución extemporánea para administración por nebulización o ventilación mecánica. Ha habido casos de pacientes hospitalizados con gripe a los que se administró una solución hecha con zanamivir polvo para inhalación por nebulización o ventilación mecánica, incluyendo un caso con desenlace mortal, en el que se notificó que la lactosa de la formulación obstruyó el dispositivo de administración. Zanamivir, polvo para inhalación sólo debe administrarse usando el dispositivo proporcionado (ver sección 4.2).

Relenza no sustituye la vacunación contra la gripe por lo que su uso no debe afectar la evaluación de la necesidad de la vacunación anual. La protección frente a la gripe sólo dura el periodo de administración de Relenza. Relenza debe administrarse para el tratamiento y prevención de la gripe sólo cuando los datos epidemiológicos indiquen que la gripe circula en la comunidad.

Relenza es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por los virus de la gripe. No hay evidencia de la eficacia de Relenza para enfermedades causadas por otros agentes distintos de los virus de la gripe.

Se han notificado eventos neuropsiquiátricos durante la administración de Relenza a pacientes con gripe, especialmente en niños y adolescentes. Por tanto, se debe controlar a los pacientes por posibles cambios en el comportamiento y para cada paciente se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de continuar con el tratamiento (ver sección 4.8).

**Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene lactosa. Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de la vaca.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Posibilidad de que otros fármacos afecten a zanamivir

Zanamivir se elimina por filtración renal. No son probables las interacciones clínicamente significativas con fármacos.

##### Posibilidad de que zanamivir afecte a otros fármacos

Zanamivir no inhibe las enzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Zanamivir tampoco afecta a los transportadores renales OAT1, 2, 3 y 4, OCT1 y 2, OCT2-A, OCT3 ni al transportador de urato hURAT1.

Zanamivir, cuando se administró durante 28 días, no afectó a la respuesta inmune a la vacuna de la gripe.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

La exposición sistémica a zanamivir es baja tras la administración por inhalación; sin embargo, no hay información acerca de si zanamivir atraviesa la placenta en humanos. Hay datos limitados (menos de 300 resultados del embarazo) del uso de zanamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos ni indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Relenza durante el embarazo, salvo que la condición clínica de la mujer sea tal que el beneficio potencial para la madre compense significativamente los posibles riesgos para el feto.

## Lactancia

La exposición sistémica a zanamivir es baja tras la administración por inhalación; sin embargo, no hay información acerca de la secreción de zanamivir en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o bien interrumpir o evitar el el tratamiento con Relenza, teniendo el cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

Los estudios en animales indican que no hay efectos clínicamente significativos de zanamivir en la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de zanamivir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

En pacientes con antecedentes de enfermedad respiratoria (asma, EPOC) se han notificado casos raros de broncoespasmo agudo y/o disminución grave de la función respiratoria tras el uso de Relenza, mientras que en pacientes sin antecedentes de enfermedad respiratoria se han notificados casos muy raros (ver sección 4.4).

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Trastornos del sistema inmunológico

*Poco frecuentes:* reacciones de tipo alérgico incluyendo edema orofaríngeo

*Raras:* reacciones anafilácticas/anafilactoides, edema facial

#### Trastornos del sistema nervioso

*Poco frecuentes:* se han notificado reacciones de tipo vasovagal en pacientes con síntomas gripales como fiebre y deshidratación al cabo de poco tiempo tras la administración de zanamivir.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Poco frecuentes:* broncoespasmo, disnea y sensación de opresión en la garganta

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*Frecuentes:* erupción

*Poco frecuentes:* urticaria.

*Raras:* reacciones cutáneas graves incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

#### Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos

Durante la administración de Relenza se han notificado convulsiones y acontecimientos psiquiátricos tales como disminución del nivel de conciencia, comportamiento anormal, alucinaciones y delirio en pacientes con gripe. Los síntomas aparecieron principalmente en niños y adolescentes. Las convulsiones y síntomas psiquiátricos también se han notificado en pacientes con gripe que no estaban

utilizando Relenza.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

Los signos y síntomas clínicos notificados con sobredosis de zanamivir inhalado son similares a aquellos notificados con dosis terapéuticas de zanamivir inhalado y/o a los de la enfermedad de base.

#### Manejo

Como zanamivir tiene un bajo peso molecular, baja unión a proteínas y pequeño volumen de distribución, se espera que se elimine por hemodiálisis. El manejo adicional debe ser como se indique clínicamente o tal y como recomiende el Instituto Nacional de Toxicología.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa, inhibidores de la neuroaminidasa, código ATC: J05AH01.

#### Mecanismo de acción

Zanamivir es un inhibidor selectivo de la neuraminidasa, la enzima de superficie del virus de la gripe.

La inhibición de la neuraminidasa tuvo lugar *in vitro* a concentraciones muy bajas de zanamivir (inhibición del 50% a 0,64 nM - 7,9 nM frente a las cepas A y B del virus de la gripe). La 5 neuraminidasa viral favorece la liberación desde las células infectadas de las nuevas partículas víricas formadas y puede facilitar el acceso del virus a través del moco a la superficie de las células epiteliales lo que permite la infección viral de otras células. La inhibición de esta enzima se refleja en la actividad tanto *in vitro* como *in vivo* frente a la replicación de virus de la gripe A y B, incluyendo todos los subtipos conocidos de neuraminidasa del virus de la gripe tipo A.

La actividad de zanamivir es extracelular. Reduce la propagación de los virus de la gripe tanto A como B inhibiendo la liberación de viriones infecciosos de la gripe de las células epiteliales del tracto respiratorio. La replicación del virus de la gripe tiene lugar en el epitelio superficial del tracto respiratorio. En los ensayos clínicos, se ha confirmado la eficacia de la administración tópica de zanamivir en este lugar.

#### *Resistencia*

La selección de resistencias durante el tratamiento con zanamivir es rara. La sensibilidad reducida a zanamivir se asocia con mutaciones que resultan en cambios de aminoácidos en la neuraminidasa viral o en la hemaglutinina viral o en ambas. Durante el tratamiento con zanamivir han aparecido sustituciones en la neuraminidasa en virus humanos y en aquellos con potencial zoonótico que confieren sensibilidad reducida a zanamivir: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). La sustitución Q136K en la neuraminidasa (A/H1N1 y A/H3N2), confiere un alto nivel de resistencia a zanamivir pero se selecciona durante la adaptación al cultivo celular y no durante el tratamiento.

El impacto clínico de la sensibilidad reducida en estos virus es desconocido y los efectos de sustituciones específicas en la sensibilidad de los virus a zanamivir puede depender de la cepa.

### *Resistencia cruzada*

Se ha observado resistencia cruzada entre zanamivir y oseltamivir o peramivir en los ensayos de inhibición de la neuraminidasa. Algunas sustituciones en los aminoácidos de la neuraminidasa que aparecen durante el tratamiento con oseltamivir o peramivir dan lugar a una sensibilidad reducida a zanamivir. El impacto clínico de las sustituciones asociadas a la sensibilidad reducida a zanamivir y a otros inhibidores de la neuraminidasa es variable y puede ser dependiente de la cepa.

La sustitución H275Y es la sustitución más común causante de resistencia en la neuraminidasa y está asociada con sensibilidad reducida a peramivir y oseltamivir. Esta sustitución no tiene efecto sobre zanamivir; por tanto, los virus con la sustitución H275Y mantienen sensibilidad plena a zanamivir.

### *Experiencia clínica*

#### Tratamiento de la gripe

Relenza, alivia los síntomas de la gripe y reduce su duración media en 1,5 días (rango 1,0 – 2,5 días) en adultos como se indica en la siguiente tabla. La mediana de tiempo hasta el alivio de los síntomas de la gripe en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y en niños de 5-6 años no se redujo significativamente. Se ha demostrado la eficacia de Relenza en adultos sanos cuando el tratamiento se inicia en el espacio de 48 horas y en niños sanos cuando el tratamiento se inicia en el espacio de 36 horas, tras la aparición de los síntomas. No se ha documentado beneficio del tratamiento en pacientes cuya enfermedad cursa sin fiebre ( $<37,8^{\circ}\text{C}$ ).

Se han realizado seis estudios principales Fase III, aleatorizados, controlados con placebo, de grupos paralelos y multicéntricos (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 y NAI30009) con zanamivir para el tratamiento de la gripe A y B adquirida de forma espontánea. En el estudio NAI30008 se reclutaron únicamente pacientes con asma (n=399), EPOC (n=87), o asma y EPOC (n=32), en el estudio NAI30012 se reclutaron únicamente pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) (n=358) y en el estudio NAI30009 (n=471) se reclutaron pacientes pediátricos de 5 a 12 años. La población por intención de tratar en estos seis estudios fue de 2.942 pacientes, de los cuales 1.490 recibieron 10 mg de zanamivir dos veces al día por inhalación oral. El criterio principal de eficacia fue idéntico en los seis estudios Fase III y consistió en el tiempo necesario hasta el alivio de signos y síntomas clínicamente relevantes de la gripe. En los seis estudios Fase III el alivio fue definido como ausencia de fiebre, esto es, temperatura  $<37,8^{\circ}\text{C}$  y calificación de “ausente” para febrícula (“igual que normal/ausente” en NAI30012) y cefalea, mialgia, tos y dolor de garganta registrados como “ausentes” (“igual que normal/ausente” en NAI30012) o “leves” y sostenidos durante 24 horas.

#### *Comparación de la Mediana de Tiempo (Días) hasta Alivio de los Síntomas de la Gripe:*

##### *Población con aislamiento positivo del Virus de la Gripe*

<b>Estudio</b>	<b>Placebo</b>	<b>Zanamivir 10 mg inhalados dos veces al día</b>	<b>Diferencia en Días</b>	<b>(IC 95%) valor de p</b>
<b>NAIB3001</b>	n = 160 6,0	n = 161 4,5	1,5	(0,5; 2,5) 0,004
<b>NAIA3002</b>	n = 257 6,0	n = 312 5,0	1,0	(0,0; 1,5)

				0,078
<b>NAIB3002</b>	n = 141 7,5	n = 136 5,0	2,5	(1,0; 4,0) <0,001
<b>Análisis combinado de NAIB3001, NAIA3002 y NAIB3002</b>	n = 558 6,5	n = 609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
<b>Estudio Asma/EPOC</b>				
<b>NAI30008</b>	n = 153 7,0	n = 60 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
<b>Estudio en pacientes de edad avanzada</b>				
<b>NAI30012</b>	n = 114 7,5	n = 120 7,25	0,25	(-2,0 a 3,25) 0,609
<b>Estudio en niños</b>				
<b>NAI30009</b>	n = 182 5,0	n = 164 4,0	1,0	(0,5; 2,0) <0,001

En la población por intención de tratar (ITT) la diferencia en el tiempo de alivio de los síntomas fue de 1,0 día (IC 95%: 0,5 a 1,5) en el análisis combinado de NAIB3001, NAIA3002 y NAIB3002, de 1,0 día (IC 95%: 0 a 2) en el estudio NAI30008, de 1,0 día (IC 95%: 1,0 a 3,0) en el estudio NAI30012 y de 0,5 día (IC 95%: 0 a 1,5) en el estudio NAI30009. Existen pocos datos en niños de riesgo elevado.

En un análisis combinado de pacientes con gripe tipo B (n= 163), incluyendo 79 pacientes tratados con zanamivir, se observó un beneficio con el tratamiento de 2,0 días (IC 95%: 0,50 a 3,50).

En un análisis combinado de los estudios de fase III en pacientes positivos para el virus de la gripe, en su mayoría adultos sanos, la incidencia de complicaciones fue de 152/558 (27%) en los que recibieron placebo y 119/609 (20%) en los que recibieron zanamivir (riesgo relativo zanamivir: placebo 0,73; IC 95%: 0,59 a 0,90, p=0,004). La incidencia de complicaciones en pacientes adscritos al estudio NAI30008 con asma y EPOC fue de 56/153 (37%) en los pacientes positivos para el virus de la gripe que recibieron placebo y de 52/160 (33%) en pacientes positivos para el virus de la gripe que recibieron zanamivir (riesgo relativo zanamivir: placebo 0,89; IC 95%: 0,65 a 1,21, p= 0,520). La incidencia de complicaciones en pacientes de edad avanzada incluidos en el estudio NAI30012 fue de 46/114 (40%) en los pacientes positivos para el virus de la gripe que recibieron placebo y de 39/120 (33%) en pacientes positivos para el virus de la gripe que recibieron zanamivir (riesgo relativo zanamivir: placebo 0,80; IC 95%: 0,57 a 1,13, p= 0,256). En el estudio en niños NAI30009, la incidencia de complicaciones fue de 41/182 (23%) en los pacientes positivos para el virus de la gripe que recibieron placebo y 26/164 (16%) en los pacientes positivos para el virus de la gripe que recibieron zanamivir (riesgo relativo zanamivir: placebo 0,70; IC 95%: 0,45 a 1,10, p= 0,151).

En un estudio controlado con placebo en pacientes en su mayoría con asma leve/moderada y/o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) no hubo diferencia clínicamente significativa entre zanamivir y placebo en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) o en el flujo espiratorio máximo (FEM) determinados durante el tratamiento o después de terminar el tratamiento.

### Profilaxis de la gripe

La eficacia de Relenza en la profilaxis de la enfermedad de la gripe que acontece de forma natural ha sido demostrada en dos estudios en profilaxis post-exposición en individuos que conviven en el mismo hogar, y en dos estudios en profilaxis estacional durante brotes de gripe en la comunidad. La variable primaria de eficacia en estos estudios fue la incidencia de gripe sintomática confirmada en el laboratorio, definida como la presencia de dos o más de los siguientes síntomas: temperatura oral 37,8°C o febrícula, tos, dolor de cabeza, dolor de garganta, y mialgia; y confirmación de la gripe por el laboratorio mediante cultivo, PCR, o seroconversión (definida como un aumento en cuatro veces del título de anticuerpos respecto al nivel basal en el convaleciente).

### Profilaxis post-exposición

Dos estudios evaluaron la profilaxis post-exposición en sujetos expuestos a un caso índice junto al cual convivían. Dentro de los 1,5 días tras la aparición de los síntomas en el caso índice, cada sujeto (incluyendo todos los miembros de la familia de edad igual o superior a 5 años) fue aleatorizado a 10 mg de Relenza o placebo, inhalados una vez al día durante 10 días. Cada caso índice fue aleatorizado al mismo tratamiento (Relenza o placebo) que los otros sujetos con los que convivía únicamente en uno de los estudios. En este estudio la proporción de sujetos que convivían con al menos un nuevo caso de gripe sintomática se redujo del 19% (32 de 168 sujetos) con placebo, al 4% (7 de 169 sujetos) con Relenza (79% de eficacia protectora; IC 95%: 57% a 89%,  $p < 0,001$ ). En el segundo estudio, los casos índice no se trataron y la incidencia de gripe sintomática se redujo del 19% (46 de 242 sujetos) con placebo, a 4% (10 de 245 sujetos) con Relenza (81% eficacia protectora; IC 95%: 64% a 90%,  $p < 0,001$ ). Los resultados fueron similares en los subgrupos con gripe A o B. En estos estudios que incluyeron un total de 2.128 contactos, 553 eran niños de 5-11 años de edad de los que 123 eran niños de 5-6 años. La incidencia de gripe sintomática confirmada en el laboratorio en el grupo de 5 a 6 años de edad (placebo vs. zanamivir) fue 4/33 (12%) vs. 1/28 (4%) en el primer estudio y 4/26 (15%) vs. 1/36 (3%) en el segundo estudio, lo que parece ser consistente con los resultados observados en las categorías de mayor edad. Sin embargo, debido a que los estudios carecían de potencia para determinar la eficacia protectora en las distintas categorías de edad, no se ha realizado un análisis formal por subgrupos.

### Profilaxis estacional

Dos estudios de profilaxis estacional evaluaron 10 mg de Relenza versus placebo inhalado una vez al día durante 28 días durante los brotes en la comunidad. En el primer estudio que incluía adultos sanos no vacunados de edad  $\geq 18$  años, la incidencia de gripe sintomática se redujo del 6,1% (34 de 554) con placebo, al 2,0% (11 de 553) con Relenza (67% de eficacia protectora; IC 95%: 39% a 83%,  $p < 0,001$ ).

En el segundo estudio participaron individuos que residían en la comunidad de edad  $\geq 12$  años con un riesgo elevado de complicaciones por la gripe de los que el 67% se habían vacunado en la temporada del estudio. Riesgo elevado se definió como personas de edad  $\geq 65$  años y personas con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular o con diabetes mellitus. En este estudio, la incidencia de gripe sintomática se redujo del 1,4% (23 de 1.685) con placebo, al 0,2% (4 de 1.678) con Relenza (83% de eficacia protectora; IC 95%: 56% a 93%,  $p < 0,001$ ).

La eficacia de Relenza para la prevención de la gripe en pacientes institucionalizados no ha podido establecerse debido a que los datos fueron escasos y no concluyentes.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Los estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado que la biodisponibilidad oral absoluta del fármaco es baja (media (min, max) de 2% (1%, 5%)). Estudios similares con zanamivir administrado por inhalación oral indican que aproximadamente el 4-17% de la dosis se absorbe por vía sistémica, alcanzándose generalmente las concentraciones máximas en suero en 1-2 horas. La escasa absorción del fármaco da lugar a bajas concentraciones sistémicas por lo que no se produce una exposición



sistémica significativa a zanamivir tras la inhalación oral. No hay evidencia de modificación en la cinética tras la administración de dosis repetidas por inhalación oral.

### Distribución

Zanamivir no se une a proteínas (<10%). El volumen de distribución de zanamivir en adultos es aproximadamente 16 L, lo que se aproxima al volumen de agua extracelular. Tras inhalación oral, zanamivir se deposita ampliamente a elevadas concentraciones a lo largo del tracto respiratorio, liberándose así el fármaco en el lugar de infección del virus de la gripe.

### Metabolismo o Biotransformación

Se ha demostrado que zanamivir se excreta por vía renal como fármaco inalterado y que no se metaboliza.

### Eliminación

La semivida en suero de zanamivir tras administración por inhalación oral, oscila entre 2,6 y 5,05 horas. Se elimina completamente por filtración renal. El aclaramiento total se encuentra entre 2,5 y 10,9 L/h, próximo al aclaramiento urinario. La eliminación renal se completa en 24 horas.

### Farmacocinética en situaciones especiales

*Pacientes con alteración de la función renal:* zanamivir inhalado da lugar a una absorción de, aproximadamente, el 4 - 17% de la dosis inhalada. En el grupo con alteración renal grave del estudio de dosis única de zanamivir por vía IV, se tomaron muestras de los sujetos tras una dosis de 2 mg o de dos a cuatro veces la exposición esperada por vía inhalatoria. Utilizando el régimen posológico normal (10 mg dos veces al día), la exposición prevista en el día 5 es 40 veces más baja que la tolerada en individuos sanos tras administración IV repetida. Dada la importancia de las concentraciones locales, la escasa exposición sistémica y la tolerancia previa de exposiciones mucho más elevadas, no se recomienda realizar ajuste de dosis.

*Pacientes con alteración de la función hepática:* zanamivir no se metaboliza, por lo que no se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática.

*Pacientes de edad avanzada:* a la dosis terapéutica diaria de 20 mg, la biodisponibilidad es baja (4- 17%) y, en consecuencia no se produce una exposición sistémica significativa de los pacientes a zanamivir. No es probable que cualquier alteración de la farmacocinética que pueda aparecer con la edad tenga consecuencias clínicas y no se recomienda una modificación de la dosis.

*Población pediátrica:* en un estudio abierto de dosis únicas se evaluó la farmacocinética de zanamivir en 16 niños de 6 a 12 años de edad que usaban formulaciones inhaladas (dispositivo Diskhaler) de polvo seco (10 mg). La exposición sistémica fue similar a la de 10 mg de polvo inhalado en adultos, pero la variabilidad fue amplia en todos los grupos de edad siendo esta más pronunciada en los niños más pequeños. Cinco pacientes fueron excluidos del estudio al no poder detectarse concentraciones en suero en todos los tiempos de control o 1,5 horas post-dosis, sugiriendo una administración inadecuada del medicamento.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad general no indicaron toxicidad significativa de zanamivir. Zanamivir no fue genotóxico y no se observaron hallazgos clínicamente significativos en estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones.

No se observaron malformaciones relacionadas con el fármaco, toxicidad materna o embriotoxicidad en ratas o conejos gestantes o en sus fetos tras la administración intravenosa de zanamivir a dosis de hasta 90

mg/kg/día. En un estudio adicional de desarrollo embrionario en ratas tras la administración subcutánea de zanamivir hubo un aumento en la incidencia de una serie de alteraciones menores y variantes, tanto viscerales como esqueléticas, en la descendencia expuesta a la dosis más alta de 80 mg/kg, tres veces al día (240 mg/kg/día; dosis total diaria), la mayoría de las cuales estuvieron dentro de los valores normales de incidencia de los controles históricos de la cepa estudiada. En base a las medidas del AUC, la dosis de 80 mg/kg (240 mg/kg/día) produjo una exposición de aproximadamente 1.000 veces la exposición humana a la dosis clínica inhalada. En el estudio de desarrollo peri- y post-natal llevado a cabo en ratas, no hubo ninguna alteración clínicamente significativa del desarrollo de la descendencia.

Dosis intravenosas de hasta 90 mg/kg/día de zanamivir no produjeron efectos en la fertilidad o en la función reproductora ni en las ratas macho y hembra tratadas ni en las crías de la siguiente generación.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato (que contiene proteína láctea).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

10 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Relenza polvo para inhalación se presenta en un disco laminar de forma circular (un Rotadisk) con cuatro alvéolos regularmente distribuidos. Para la administración de las dosis a partir de estos discos laminares (el contenido de 2 alvéolos constituye una dosis) se utiliza un inhalador de plástico activado por la inspiración, (un Diskhaler), que se incluye en el envase.

El envase contiene 1 ó 5 discos laminares y un Diskhaler.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El inhalador (Diskhaler) se carga con un disco que contiene polvo para inhalación dispuesto en alvéolos individuales. Estos alvéolos se perforan cuando se utiliza el inhalador y, con una inhalación profunda, el polvo puede ser inhalado a través de la boquilla hacia el tracto respiratorio. En el envase se incluyen instrucciones detalladas de uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GlaxoSmithKline, S.A.  
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos (Madrid)

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

62.712

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

12 agosto 1999/ 20 octubre 2008

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

6 Septiembre 2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>