RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Relenza 5 mg/dose, pó para inalação, em recipiente unidose.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose pré-dispensada de pó para inalação (um alvéolo) contém 5 mg de zanamivir. Cada dose inalada (quantidade que é libertada da peça bocal do Diskhaler) contém 4,0 mg de zanamivir.

Excipientes com efeito conhecido
Lactose mono-hidratada (aproximadamente 20 mg, que contém proteína do leite).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, em recipiente unidose. Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da gripe
Relenza está indicado no tratamento da infeção pelo vírus influenza tipo A e B em adultos e crianças (≥ 5 anos), que apresentem sintomas típicos da infeção, quando se verificarem casos de gripe na comunidade.

Profilaxia da gripe
Relenza está indicado na profilaxia pós-exposição ao vírus influenza tipo A e B em adultos e crianças (≥ 5 anos) após contacto com um caso clínico diagnosticado no seio familiar (ver secção 5.1 para crianças com idades entre 5-11 anos). Em circunstâncias excecionais, Relenza poderá ser considerado na profilaxia sazonal do vírus influenza tipo A e B durante um surto de gripe na comunidade (por ex. quando não existe compatibilidade entre a estirpe do vírus circulante e o da vacina ou em caso de pandemia).

Relenza não é um substituto da vacina contra a gripe. O uso adequado de Relenza para prevenção da gripe deve ser analisado caso a caso, dependendo das circunstâncias e da população que requer proteção.

O uso de antivirais para o tratamento e prevenção da gripe deve ter em consideração as recomendações oficiais, a variabilidade epidemiológica e o impacto da doença nas diferentes áreas geográficas e nas diferentes populações de doentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Os medicamentos inalados, como por ex. antiasmáticos, devem ser administrados previamente a Relenza (ver secção 4.4).

Tratamento da gripe
O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, nas 48 horas seguintes ao início dos sintomas, no caso dos adultos, e nas 36 horas seguintes ao início dos sintomas, no caso das crianças.

Relenza destina-se a administração no trato respiratório, apenas por inalação oral, através do dispositivo Diskhaler fornecido na embalagem (Ver secção "Guia passo a passo para utilizar o Diskhaler de Relenza" no folheto informativo para as instruções para uso apropriado, incluindo a limpeza do dispositivo). Deve utilizar-se um alvéolo para cada inalação.

A dose recomendada de Relenza para o tratamento da gripe, em adultos e crianças com mais de 5 anos de idade, é de duas inalações (2 x 5 mg) duas vezes por dia, durante cinco dias, correspondendo a uma dose inalada total de 20 mg por dia.

Profilaxia da gripe
Profilaxia pós-exposição
A dose recomendada de Relenza para prevenção da gripe, após contacto próximo com uma pessoa infetada, é de duas inalações (2 x 5 mg) uma vez por dia, durante 10 dias. O tratamento deve iniciar-se o mais cedo possível, e até 36 horas após exposição à pessoa infetada.

Profilaxia sazonal
A dose recomendada de Relenza para prevenção da gripe, durante um surto na comunidade, é de duas inalações (2 x 5 mg) uma vez por dia, até 28 dias.

Insuficiência renal ou hepática: Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Doentes idosos: Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Contraindicado em doentes com alergia às proteínas do leite.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido ao limitado número de doentes com asma grave ou outras doenças respiratórias crónicas, doentes com patologias crónicas não estabilizadas ou doentes imunocomprometidos (ver secção 5.1) que foram tratados, não foi possível demonstrar a eficácia e segurança de Relenza nestes grupos. Devido aos resultados limitados e inconclusivos, não foi possível demonstrar a eficácia de Relenza na prevenção da gripe em lares de terceira idade. A eficácia do zanamivir no tratamento de doentes idosos ≥ 65 anos também não foi estabelecida (ver secção 5.1).

Foram notificados casos muito raros de broncospasmo e/ou diminuição da função respiratória, de possível carácter agudo e/ou grave, em doentes tratados com Relenza. Alguns destes doentes não

tinham antecedentes de doença respiratória. Qualquer doente que apresente estas reações deverá suspender o tratamento com Relenza e ser avaliado pelo médico de imediato.

Devido à limitada experiência, os doentes com asma grave requerem uma cuidadosa avaliação do risco relativamente ao benefício esperado, e Relenza não deverá ser administrado, exceto se sob monitorização médica rigorosa e se houver disponíveis meios clínicos apropriados em caso de broncoconstrição. Em doentes com asma persistente ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave, o tratamento da doença subjacente deverá ser otimizado durante a terapêutica com Relenza.

Caso zanamivir seja considerado adequado em doentes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica, o doente deve ser informado do risco potencial de broncospasmo com Relenza e avisado para ter disponível um broncodilatador de ação rápida. Os doentes sob terapêutica broncodilatadora inalada de manutenção devem ser avisados para utilizarem o broncodilatador antes da administração de Relenza (ver secção 4.2).

O pó para inalação de zanamivir não pode ser transformado numa solução extemporânea para administração por nebulização ou ventilação mecânica. Foram notificados casos de doentes hospitalizados com gripe que receberam uma solução com o pó para inalação de zanamivir administrado através de um nebulizador ou ventilador mecânico, incluindo um caso fatal em que foi notificado que a lactose presente nesta formulação obstruiu o funcionamento apropriado do equipamento. O pó para inalação de zanamivir deve ser apenas administrado utilizando o dispositivo fornecido (ver secção 4.2).

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Relenza não é um substituto da vacina contra a gripe e o seu uso não deve interferir com a avaliação dos indivíduos para vacinação anual. A proteção contra o vírus influenza só dura enquanto Relenza é administrado. Relenza só deve ser utilizado para o tratamento e prevenção da gripe quando os dados epidemiológicos robustos indicam que o vírus influenza está a circular na comunidade.

Relenza só é efetivo contra doença provocada pelo vírus influenza. Não há evidência de eficácia de Relenza em qualquer outra doença que não a provocada pelo vírus influenza.

Durante a administração de Relenza em doentes com gripe, especialmente em crianças e adolescentes, foram notificados acontecimentos neuropsiquiátricos. Por conseguinte, os doentes devem ser atentamente monitorizados para alterações comportamentais e os benefícios e os riscos da continuação do tratamento devem ser cuidadosamente avaliados em cada doente (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetar zanamivir
Zanamivir é eliminado através de filtração renal. Não é provável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas.

Potencial de zanamivir para afetar outros medicamentos
Zanamivir não inibe as enzimas do citocromo P450 (CYP) CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Zanamivir também não afeta os transportadores renais OAT1, 2, 3 e 4, OCT1 e 2, OCT-2A, OCT3 e o transportador urato hURAT1.

Quando administrado durante 28 dias, zanamivir não comprometeu a resposta imunitária à vacina contra a gripe.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Após administração por via inalatória, a exposição sistémica a zanamivir é baixa; no entanto, não há informação sobre se zanamivir atravessa a placenta no ser humano. Existe informação limitada (menos de 300 gravidezes expostas) da utilização de zanamivir em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida preventiva, é preferível evitar a utilização de Relenza durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher seja tal que o potencial benefício para a mãe supere significativamente o risco para o feto.

Amamentação
Após administração por via inalatória, a exposição sistémica a zanamivir é baixa; no entanto, não há informação sobre a passagem de zanamivir para o leite humano. O risco para a criança amamentada não deverá ser excluído. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Relenza, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade
Estudos em animais não indicam efeitos clinicamente significativos de zanamivir na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de zanamavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram notificados casos raros de doentes com história prévia de doença respiratória (asma, DPOC) e casos muito raros de doentes sem história prévia de doença respiratória, em que ocorreu broncospasmo agudo e/ou diminuição grave da função respiratória, após utilização de Relenza (ver secção 4.4).

Os acontecimentos adversos que se consideram estar possivelmente relacionados com o tratamento estão descritos seguidamente, por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. A frequência é classificada como muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1000) e muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema imunitário:
Pouco frequentes: reações do tipo alérgico incluindo edema da orofaringe
Raros: reações anafiláticas/anafilactoides, edema facial

Doenças do sistema nervoso
Pouco frequentes: foram notificadas reações do tipo vasovagal em doentes com sintomas de gripe, tais como febre e desidratação, logo após a inalação de zanamivir

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:
Pouco frequentes: broncospasmo, dispneia, aperto ou constrição da garganta

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Frequentes: erupções cutâneas
Pouco frequentes: urticária
Raros: reações cutâneas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Perturbações do foro psiquiátrico e doenças do sistema nervoso:
Durante a administração de Relenza em doentes com gripe foram notificados convulsões e acontecimentos psiquiátricos, tais como, nível de consciência diminuído, comportamento anormal, alucinações e delírio. Os sintomas foram principalmente notificados em crianças e adolescentes. As convulsões e os sintomas psiquiátricos foram também notificados em doentes com gripe que não estavam a utilizar Relenza.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P..

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa,
Av. do Brasil, 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas
Os sinais e sintomas clínicos notificados com uma sobredosagem de zanamivir por via inalatória são semelhantes aos notificados com as doses terapêuticas de zanamivir por via inalatória, e/ou com doença subjacente.

Tratamento
Como o zanamivir tem baixo peso molecular, baixa ligação às proteinas e baixo volume de distribuição, é esperado que seja removido por hemodiálise. O tratamento adicional deverá ser como indicada clinicamente ou conforme recomendada pelo centro nacional de venenos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2 Antivíricos, inibidor da neuraminidase, Código ATC: J05AH01.

Mecanismo de ação
O zanamivir é um inibidor seletivo da neuraminidase, enzima de superfície do vírus influenza. In vitro, ocorreu inibição desta enzima a concentrações muito baixas de zanamivir (inibição de 50 % para concentrações entre 0,64 - 7,9 nM, para as estirpes de vírus influenza A e B). A neuraminidase vírica promove a libertação das partículas víricas recém formadas das células infetadas e pode facilitar o acesso do vírus às superfícies celulares epiteliais através do muco, permitindo a infeção vírica de outras células. A inibição desta enzima traduz-se numa atividade inibidora da replicação do vírus influenza A e B, in vitro e in vivo, e abrange todos os subtipos conhecidos da neuraminidase dos vírus influenza A.

A atividade do zanamivir é extracelular. Diminui a propagação de ambos os vírus influenza A e B por inibição da libertação de viriões influenza infeciosos das células epiteliais do trato respiratório. A replicação do vírus influenza ocorre no epitélio superficial do trato respiratório. A eficácia da administração tópica do zanamivir neste local foi confirmada em ensaios clínicos.
Resistência

A seleção de resistência durante o tratamento com zanamivir é rara. A suscetibilidade reduzida a zanamivir está associada a mutações que resultam em alterações de aminoácidos na neuraminidase viral ou hemaglutinina viral ou em ambas. Substituições de neuraminidase conferindo suscetibilidade reduzida ao zanamivir surgiram durante o tratamento com zanamivir em vírus humanos e naqueles com potencial zoonótico: E119D, E119G, I223R, R368G, G370D, N434S (A/H1N1); N294S, T325I (A/H3N2); R150K (B); R292K (A/H7N9). A substituição da neuraminidase Q136K (A/H1N1 e A/H3N2) confere uma resistência de alto nível ao zanamivir, mas é selecionada durante a adaptação à cultura celular e não durante o tratamento.

Não é conhecido o impacto clínico da suscetibilidade reduzida a estes vírus, e os efeitos de substituições específicas na suscetibilidade do vírus ao zanamivir podem ser dependentes da estirpe.

Resistência Cruzada
A resistência cruzada entre zanamivir e oseltamivir ou peramivir foi observada em ensaios de inibição da neuraminidase. Várias substituições de aminoácidos da neuraminidase que surgem durante o tratamento com oseltamivir ou peramivir resultam em suscetibilidade reduzida ao zanamivir. O impacto clínico das substituições associadas à suscetibilidade reduzida ao zanamivir e a outros inibidores da neuraminidase é variável e pode ser dependente da estirpe.

A substituição H275Y é a substituição da resistência da neuraminidase mais frequente e está associada à redução da suscetibilidade a peramivir e a oseltamivir. Esta substituição não tem efeito no zanamivir; por conseguinte, os vírus com a substituição H275Y mantêm a total suscetibilidade a zanamivir.

Experiência clínica

Tratamento da gripe
Relenza alivia os sintomas da gripe e reduz a sua duração mediana em cerca de 1,5 dias (variação de 1,0 – 2,5 dias), em adultos, tal como apresentado na tabela seguinte. A mediana do tempo para alívio dos sintomas da gripe em indivíduos idosos (≥ 65 anos) e em crianças com idades entre 5-6 anos, não foi significativamente reduzida. A eficácia de Relenza foi demonstrada em adultos saudáveis sem outras patologias quando o tratamento é iniciado nas 48 horas, e em crianças saudáveis sem outras patologias quando o tratamento é iniciado nas 36 horas, seguintes ao aparecimento dos sintomas. Não foi demonstrado benefício terapêutico em situações de doença apirética (< 37,8 °C).

Foram efetuados seis ensaios clínicos de Fase III de tratamento, multicêntricos, com aleatorização, controlados por placebo, em grupos paralelos (NAIB3001, NAIA3002, NAIB3002, NAI30008, NAI30012 e NAI30009), com zanamivir para o tratamento da infeção naturalmente adquirida pelos vírus influenza A e B. No ensaio clínico NAI30008 foram incluídos apenas doentes com asma (n=399), DPOC (n=87) ou asma e DPOC (n=32), no estudo NAI30012 foram incluídos apenas doentes idosos (≥ 65 anos) (n=358) e no estudo NAI30009 (n=471) foram incluídas apenas crianças entre os 5 e os 12 anos. A população em Intenção-de-Tratar destes seis estudos compreendeu 2942 doentes, 1490 dos quais foram tratados com 10 mg de zanamivir duas vezes por dia administrado por inalação oral. O objetivo primário foi idêntico para os seis estudos de Fase III, i.e. tempo para alívio dos sinais e sintomas clinicamente significativos da gripe. Para todos os seis estudos de Fase III, definiu-se alívio como ausência de febre, i.e. temperatura < 37,8 °C e classificação de "inexistente" para estado febril ("equivalente a normal/inexistente" no NAI30012), e cefaleias, mialgia, tosse e odinofagia registados como "inexistente" ("equivalente a normal/inexistente" no NAI30012) ou "ligeiro" e mantido durante 24 horas.

Comparação das medianas do tempo (dias) para o alívio dos sintomas da gripe:
População influenza-positiva

Estudo	Placebo	Zanamivir 10 mg inalados duas vezes por dia	Diferença, em dias	(IC 95 %) valor de 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
Análise combinada de NAIB3001, NAIA3002 e NAIB3002	n=558 6,5	n=609 5,0	1,5	(1,0; 2,0) <0,001
Estudo Asma/DPOC				
NAI30008	n=153 7,0	n=160 5,5	1,5	(0,5; 3,25) 0,009
Estudo Idosos				
NAI30012	n=114 7,5	n=120 7,25	0,25	(-2,0 a 3,25) 0,609
Estudo pediátrico				

NAI30009	n=182 5,0	n=164 4,0	1,0	(0,5;2,0) <0,001

Na população em Intenção-de-Tratar (ITT), a diferença no tempo para alívio dos sintomas foi de 1,0 dias (IC 95%: 0,5 a 1,5) na análise combinada de NAIB3001, NAIA3002 e NAIB3002, de 1,0 dias (IC 95%: 0 a 2) no estudo NAI30008, de 1,0 dia (IC 95%: 1,0 a 3,0) no estudo NAI30012 e de 0,5 dias (IC 95%: 0 a 1,5) no estudo NAI30009. Em relação às crianças em alto risco, a informação é limitada.

Numa análise combinada de doentes com infeção pelo vírus influenza B (n=163), incluindo 79 doentes tratados com zanamivir, observou-se um benefício terapêutico de 2,0 dias (IC 95%: 0,50 a 3,50).
A incidência de complicações na análise combinada de 3 estudos de Fase III em adultos predominantemente saudáveis, influenza-positivos, foi de 152/558 (27%), em doentes tratados com placebo, e de 119/609 (20%), em doentes tratados com zanamivir (risco relativo zanamivir:placebo 0,73; IC 95%: 0,59 a 0,9, p=0,004). No estudo NAI30008, compreendendo doentes com asma e DPOC, a incidência de complicações foi de 56/153 (37%) em doentes influenza-positivos tratados com placebo e de 52/160 (33%) em doentes influenza-positivos tratados com zanamivir (risco relativo zanamivir:placebo 0,89; IC 95%: 0,65 a 1,21, p=0,520). No estudo NAI30012 que incluiu doentes idosos, a incidência de complicações foi de 46/114 (40%) em doentes influenza-positivos tratados com placebo e de 39/120 (33%) em doentes influenza-positivos tratados com zanamivir (risco relativo zanamivir:placebo 0,80; IC 95%: 0,57 a 1,13, p=0,256). No estudo pediátrico NAI30009, a incidência de complicações foi de 41/182 (23%) em doentes influenza-positivos tratados com placebo e de 26/164 (16%) em doentes influenza-positivos tratados com zanamivir (risco relativo zanamivir:placebo 0,70; IC 95%: 0,45 a 1,10, p=0,151).

Num ensaio clínico controlado por placebo realizado em doentes predominantemente com asma ligeira/moderada e/ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), não se observou diferença clinicamente significativa entre zanamivir e placebo, no volume expiratório máximo por segundo (VEMs) ou no débito expiratório máximo instantâneo (DEMI), determinados durante ou após final do tratamento.

Profilaxia da gripe
A eficácia de Relenza na prevenção da infeção natural pelo vírus influenza foi demonstrada em dois estudos de profilaxia pós-exposição em famílias e dois estudos de profilaxia sazonal durante surtos de gripe na comunidade. Nestes estudos, o objetivo de eficácia primário foi a incidência de gripe sintomática confirmada por laboratório e definida pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: temperatura oral 37,8 ºC ou estado febril, tosse, cefaleias, odinofagia e mialgia e por confirmação laboratorial da infeção por influenza por cultura, PCR ou seroconversão (definida como um aumento de quatro vezes o título de anticorpos na convalescença relativamente aos valores basais).

Profilaxia pós-exposição
Dois estudos avaliaram a profilaxia pós-exposição em familiares em contacto com um caso indexado. Em 1,5 dias após aparecimento dos sintomas no caso indexado, cada familiar (incluindo os membros com mais de 5 anos de idade) foi aleatorizado para Relenza 10 mg ou placebo inalado uma vez por dia, durante 10 dias. No primeiro estudo, cada caso indexado foi aleatorizado para o mesmo tratamento (Relenza ou placebo) que os seus familiares. Neste estudo, a proporção de familiares com pelo menos um novo caso de gripe sintomática foi reduzida de 19% (32 em 168) com placebo, para 4% (7 em 169) com Relenza (79% de eficácia protetora; IC

95%: 57% a 89%, p<0,001). No segundo estudo, os casos indexados não foram tratados e a incidência de infetados sintomáticos com o vírus influenza foi reduzida de 19% (46 em 242) com placebo, para 4% (10 em 245) com Relenza (81% de eficácia protetora; IC 95%: 64% a 90%, p<0,001). Os resultados foram similares nos subgrupos com influenza A ou B. Nestes estudos, que incluíram um total de 2.128 novos casos, 553 crianças tinham idades entre 5-11 anos, 123 das quais com 5-6 anos de idade. A incidência de infetados sintomáticos, confirmada por laboratório no grupo de crianças com 5-6 anos de idade (placebo vs. zanamivir) foi de 4/33 (12%) vs. 1/28 (4%) no primeiro estudo, e de 4/26 (15%) vs. 1/36 (3%) no segundo estudo, o que parece ser consistente com as faixas etárias mais velhas. Contudo, uma vez que os estudos não foram desenhados para estabelecer a eficácia protetora em faixas etárias individuais, não foi realizada uma análise formal dos subgrupos.

Profilaxia sazonal
Dois estudos de profilaxia sazonal avaliaram Relenza 10 mg versus placebo inalado uma vez por dia, ambos durante 28 dias, durante surtos na comunidade. No primeiro estudo, que envolveu adultos saudáveis, não vacinados, com idades ≥ a 18 anos, a incidência de infetados sintomáticos com o vírus influenza foi reduzida de 6,1% (34 em 554) com placebo a 2,0% (11 de 553) com Relenza (67% de eficácia protetora; IC 95%: 39% a 83%, p<0,001). O segundo estudo envolveu indivíduos residentes numa comunidade com idades ≥ a 12 anos, com risco elevado de complicações da gripe, em que 67% dos participantes tinham tomado a vacina para a época em que decorria o estudo. Risco elevado foi definido como indivíduos com idades ≥ a 65 anos e indivíduos com doenças crónicas do sistema pulmonar ou cardiovascular ou com diabetes mellitus. Neste estudo, a incidência de infetados sintomáticos com o vírus influenza foi reduzida de 1,4% (23 em 1 685) com placebo a 0,2% (4 de 1 678) com Relenza (83% de eficácia protetora; IC 95%: 56% a 93%, p<0,001).

Devido aos resultados limitados e inconclusivos, não foi estabelecida a eficácia de Relenza na prevenção da gripe em lares de terceira idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: os estudos de farmacocinética no ser humano mostraram que a biodisponibilidade oral absoluta do fármaco é baixa [média (min., max.) de 2 % (1 %, 5 %)]. Estudos similares em que o zanamivir foi administrado por inalação indicam que aproximadamente 4-17% da dose é absorvida a nível sistémico, obtendo-se concentrações séricas máximas geralmente em 1-2 horas. A fraca absorção do fármaco resulta em concentrações sistémicas baixas não havendo, portanto, exposição sistémica significativa ao zanamivir após inalação. Não há evidência de modificação da farmacocinética após administração repetida por inalação.

Distribuição: Zanamivir não se liga às proteínas (< 10%). O volume de distribuição de zanamivir em adultos é, aproximadamente, de 16 L, o que se aproxima do volume de água extracelular. Após inalação, o zanamivir deposita-se extensamente e em concentrações elevadas ao longo do trato respiratório, com distribuição do fármaco diretamente no local da infeção pelo influenza.

Biotransformação: o zanamivir mostrou ser excretado por via renal na forma inalterada, não sofrendo metabolização.

Eliminação: após administração por inalação, o tempo de semivida sérica do zanamivir varia de 2,6 a 5,05 horas. É totalmente eliminado por filtração renal. A depuração total varia de 2,5 a 10,9 l/h, como estimado pela depuração renal. A eliminação renal está completa em 24 horas.

Doentes com insuficiência renal: após inalação, cerca de 4-17% da dose de zanamivir é absorvida. Num ensaio clínico realizado com zanamivir em dose única administrada por via intravenosa, foram recolhidas amostras do grupo de doentes com insuficiência renal grave após administração de uma dose de 2 mg ou correspondente a duas a quatro vezes o nível de exposição previsto após inalação. Após administração do regime posológico normal (10 mg, duas vezes por dia), estima-se que a exposição no 5º dia seja 40 vezes inferior à tolerada em indivíduos saudáveis após administração intravenosa repetida. Dada a importância das concentrações locais, a baixa exposição sistémica e a tolerância previamente observada a níveis de exposição muito superiores, não se recomenda ajuste da dose.

Doentes com insuficiência hepática: o zanamivir não é metabolizado não sendo necessário, portanto, ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática.

Doentes idosos: a biodisponibilidade obtida após administração da dose diária terapêutica de 20 mg é baixa (4-17%), consequentemente, não há exposição sistémica significativa dos doentes ao zanamivir. Não é provável que qualquer alteração das características farmacocinéticas passível de ocorrer com a idade tenha consequências clínicas, pelo que não se recomenda ajuste da dose.

Doentes pediátricos: num estudo aberto de dose única, a farmacocinética do zanamivir foi avaliada em 16 crianças, com idades entre os 6 e os 12 anos, utilizando a formulação de pó seco (10 mg) para inalação (pelo dispositivo Diskhaler). A exposição sistémica foi semelhante à dos adultos após inalação de 10 mg de pó, mas a variabilidade foi maior em todas as faixas etárias, e mais acentuada nas crianças mais novas. Foram excluídos cinco doentes devido às concentrações séricas indetetáveis nos vários tempos de medição ou 1,5 hora após administração, sugerindo administração inadequada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade geral o zanamivir não mostrou toxicidade significativa, não foi genotóxico e não se observaram efeitos clinicamente relevantes nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo no rato e ratinho.
Após administração por via intravenosa de zanamivir em doses até 90 mg/kg/dia, não foram observadas malformações relacionadas com o fármaco, toxicidade materna ou embriotoxicidade em fêmeas de ratos ou coelhos grávidas ou nos seus fetos. Num estudo adicional de desenvolvimento embriofetal em ratos, após administração por via subcutânea de zanamivir, verificou-se um aumento nas taxas de incidência de uma variedade de alterações menores do esqueleto e viscerais e variantes na descendência exposta a doses superiores a 80 mg/kg, três vezes por dia (240 mg/kg/dia, dose total diária), a maioria dos quais permaneceu dentro das taxas de ocorrência já conhecidas para a estirpe estudada. Com base nas medições da área sob a curva, a dose de 80 mg/kg (240 mg/kg/dia) produziu uma exposição de aproximadamente 1000 vezes a exposição humana à dose clínica por via inalatória. No estudo de desenvolvimento peri e pós-natal realizado em ratos, não houve nenhum comprometimento clinicamente significativo no desenvolvimento da descendência.

Doses intravenosas até 90 mg/kg/dia de zanamivir não produziram efeito na fertilidade e função reprodutiva da geração tratada ou subsequente em ratos machos e fêmeas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada (contém proteína do leite).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

10 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O pó para inalação de Relenza é acondicionado num disco circular de alumínio (Rotadisk), com quatro alvéolos regularmente distribuídos. A embalagem inclui um inalador em plástico ativado por inspiração (Diskhaler), que é utilizado para administração da dose (o conteúdo de 2 alvéolos constitui uma dose) a partir destes discos de alumínio.

A embalagem contém 1 ou 5 discos de alumínio (Rotadisk) e um Diskhaler.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O inalador (Diskhaler) é carregado com um disco contendo o pó para inalação, acondicionado em alvéolos individuais. Estes alvéolos são perfurados quando o inalador é utilizado; com uma inspiração profunda, o pó é então inalado através da peça bocal para o trato respiratório. No folheto incluem-se instruções de utilização detalhadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 ALGÉS

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de 1 Rotadisk com Diskhaler: 2944387
Embalagem de 5 Rotadisk com Diskhaler: 2944486

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1999-06-17 / 2011-03-03

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

18 de dezembro de 2023