

Relenza

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Pó para inalação oral

5mg



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Relenza®
zanamivir

APRESENTAÇÃO

Relenza® é apresentado como um pó para inalação oral, acondicionado em Rotadisk®. O Rotadisk® é um disco em folha dupla de alumínio, com quatro bolhas. Cada uma armazena uma mistura de pó micronizado que contém 5 mg de zanamivir. A embalagem contém cinco Rotadisk® acompanhados de um Diskhaler®.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada dose contém:
zanamivir.....5 mg
excipiente: lactose (contém proteína do leite)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Relenza® é indicado para o tratamento e para a profilaxia da gripe causada pelo vírus influenza tipos A e B, em adultos e crianças (com idade maior ou igual a 5 anos).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O zanamivir foi 67% eficaz na prevenção de influenza e 84% eficaz na prevenção de quadros clínicos febris. Os dados foram confirmados por testes laboratoriais. Todas as ocorrências de infecção por influenza, com ou sem sintomas, foram prevenidas com eficácia de 31%¹.

¹ MONTO, AS, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 282(1):31-5, 1999.

Em comparação com placebo, zanamivir reduziu de forma significativa o tempo para o alívio dos sintomas (média de 7,5 e 5 dias, respectivamente), com redução de 33% na duração do quadro clínico. A proporção de pacientes sem febre, após 24 horas, foi 46% maior em relação a placebo².

² MAKELA, MJ, et al. Clinical efficacy and safety of the orally inhaled neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled European study. *J Infect*. 40(1):42-8, 2000.

O tempo médio de resolução de sintomas em pacientes infectados com o vírus da influenza foi diminuído em 1 a 1,5 dias com o uso de zanamivir, quando comparado ao placebo³.

³ LOWEN AC, Palese P. Influenza virus transmission: basic science and implications for the use of antiviral drugs during a pandemic. *Infect Disord Drug Targets*. 2007 Dec;7(4):318-28.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O zanamivir é um inibidor potente e altamente seletivo da neuraminidase, uma enzima de superfície do vírus influenza. A neuraminidase viral auxilia na liberação de partículas virais recém-formadas das células infectadas. Ela pode facilitar o acesso do vírus pelo muco a superfícies de células epiteliais, permitindo a infecção viral de outras células. A inibição dessa enzima é refletida na atividade *in vitro* e *in vivo* contra a replicação do vírus influenza tipos A e B, englobando todos os subtipos conhecidos de neuraminidase do vírus influenza A.

A atividade do zanamivir é extracelular. Ele reduz a propagação do vírus influenza tipos A e B, inibindo a liberação de vírions infecciosos de influenza a partir das células infectadas do epitélio do trato respiratório. A replicação do vírus influenza está limitada ao tecido epitelial superficial do trato respiratório. A eficácia da administração tópica do zanamivir nesse local foi confirmada em estudos clínicos. Dados de ensaios clínicos demonstraram que o tratamento de infecções agudas pelo vírus influenza com zanamivir, em comparação ao placebo, produz uma redução da disseminação viral a partir do trato respiratório, sem induzir o surgimento de vírus com suscetibilidade reduzida ao zanamivir.

Em uma análise combinada de pacientes com o vírus influenza tipo B (n=163), entre eles 79 tratados com o zanamivir, um benefício diário do tratamento duas vezes maior foi observado (IC de 95%: 0,50 a 3,50).

Devido ao número limitado de pacientes tratados que tinham asma grave ou outra doença crônica das vias respiratórias, bem como doenças crônicas instáveis ou imunodepressão, não foi possível demonstrar a eficácia e a segurança de Relenza® nestes grupos.

Houve relatos muito raros de pacientes tratados com Relenza® que desenvolveram broncoespasmo e/ou redução da função respiratória, que pode ser aguda e grave. Alguns desses pacientes não tinham nenhuma história prévia de doença das vias respiratórias. Qualquer pessoa que desenvolva tais reações deve interromper o uso de Relenza® e buscar avaliação médica.

A eficácia e a segurança deste medicamento em pacientes com doença que requeira hospitalização imediata não foram demonstradas.

Uma análise integrada de dados sobre indivíduos com alto risco (entre eles pessoas com idade igual ou maior que 65 anos e/ou com uma ou mais, simultaneamente, das seguintes condições: doença cardiovascular, respiratória, metabólica, endócrina ou comprometimento imunológico) demonstrou redução estatisticamente significativa do tempo para alívio dos sintomas clinicamente significantes de gripe e também da incidência de complicações que requerem o uso de antibióticos.

O zanamivir teve perfil de segurança aceitável em adultos, crianças e também em idosos que tinham condições médicas crônicas subjacentes (população de alto risco). O perfil de segurança, conforme avaliado com base nos eventos adversos relatados foi semelhante ao do placebo e não foi diferente entre estas populações.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Estudos farmacocinéticos em humanos demonstraram que a biodisponibilidade oral absoluta do medicamento é baixa (média de 2%). Estudos semelhantes de zanamivir administrado por inalação oral indicam que aproximadamente 10% a 20% da dose é absorvida sistemicamente, atingindo concentrações séricas com picos geralmente dentro de uma a duas horas. A pequena absorção do medicamento resulta em baixas concentrações sistêmicas. Portanto, não há exposição sistêmica significativa ao zanamivir após inalação oral. Não se observou evidência de modificações na cinética depois de repetidas doses com inalação oral.

Distribuição

A ligação de zanamivir às proteínas do plasma é muito baixa (<10%). O volume de distribuição do zanamivir é de aproximadamente 16 L, se aproximando do volume de água extracelular.

Através da inalação oral, o zanamivir é amplamente depositado em altas concentrações em todo o trato respiratório, sendo fornecido, assim, ao local da infecção do vírus influenza. Após dose única de 10 mg, as concentrações do medicamento foram medidas na camada epitelial das vias aéreas, o principal local de replicação do vírus. As concentrações depois de 12 e 24 horas, respectivamente, foram de cerca de 340 e 52 vezes acima da IC₅₀ mediana da neuraminidase viral. As elevadas concentrações do zanamivir no trato respiratório resultam no início rápido de inibição da neuraminidase viral. Os dois maiores locais de deposição são a orofaringe e os pulmões (média de 77,6% e de 13,2%, respectivamente).

Metabolismo

Foi demonstrado que o zanamivir é excretado por via renal como droga inalterada e não é metabolizado.

Eliminação

Na circulação sistêmica, o zanamivir é eliminado totalmente na urina como droga inalterada e após a administração intravenosa, o clearance de zanamivir se aproxima da taxa de filtração glomerular, como caracterizado pelo clearance da creatina calculado. Em adultos com a função renal normal, a meia-vida de eliminação é de cerca de 2-3 horas. Em indivíduos com insuficiência renal grave, a meia-vida sérica de zanamivir aumenta para 12-20 horas (clearance de creatinina <30 mL/min). O zanamivir não foi estudado em pacientes em estágio terminal de doença renal.

Populações especiais de pacientes

Idosos

Com a dose terapêutica diária de 20 mg, a biodisponibilidade é baixa (de 10% a 20%). Como resultado, não ocorre exposição sistêmica significativa dos pacientes ao zanamivir. Qualquer alteração da farmacocinética que possa haver devido à idade, provavelmente, não terá consequências clínicas. Assim, não se recomenda nenhuma modificação de dose para idosos.

Crianças

Em um estudo aberto de dose única, a farmacocinética do zanamivir foi avaliada em 24 pacientes pediátricos com idade de 3 meses a 12 anos, que usaram formulações de inalação nebulizada (10 mg) e de pó seco (10 mg). A exposição sistêmica nas crianças foi semelhante à de 10 mg de pó inalado em adultos.

Pacientes com insuficiência renal

Com a dose terapêutica diária de 20 mg, a biodisponibilidade é baixa (de 10% a 20%). Como resultado, não ocorre exposição sistêmica significativa dos pacientes ao zanamivir. Considerando a ampla margem de segurança deste medicamento, o possível aumento da exposição em pacientes com insuficiência renal grave não é considerado problemático e nenhum ajuste de dose é necessário.

Pacientes com insuficiência hepática

O zanamivir não é metabolizado. Portanto, não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Relenza® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A infecção pelo vírus influenza pode estar associada ao aumento da hiper-responsividade das vias aéreas. Existem relatos muito raros de pacientes com gripe que, após serem tratados com zanamivir, apresentaram broncoespasmo e/ou diminuição da função respiratória, alguns dos quais sem história prévia de doença respiratória. Qualquer paciente nessa situação deve suspender o uso do zanamivir e procurar avaliação médica. Pacientes com doenças respiratórias pré-existentes devem ter um broncodilatador de ação rápida disponível durante o uso de zanamivir (veja Posologia).

Relenza® pó para inalação não deve ser preparado em uma solução extemporânea para administração por nebulização ou ventilação mecânica. Há relatos de pacientes hospitalizados com gripe que receberam **Relenza®** por nebulização ou ventilação mecânica, incluindo um caso fatal onde foi relatado que a lactose, presente nesta formulação, compromete o funcionamento do equipamento.

Relenza® pó para inalação deve ser administrado utilizando apenas o dispositivo previsto (ver Posologia e Modo de Usar).

A gripe pode estar associada a uma variedade de sinais e sintomas neurológicos e comportamentais. Houve relatos pós-comercialização (a maioria em pacientes pediátricos do Japão) de convulsões, delírio, alucinações e alterações do comportamento em pacientes com gripe que estavam recebendo inibidores da neuraminidase, incluindo o zanamivir. Estes eventos foram observados, principalmente, no início da doença e, frequentemente, paravam de forma abrupta. A contribuição do zanamivir para a ocorrência destes eventos não foi estabelecida. Se sintomas neuropsiquiátricos ocorrerem, os riscos e os benefícios da continuação do tratamento devem ser avaliados para cada paciente.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Não é necessária nenhuma modificação posológica para administração em crianças (com idade maior ou igual a 5 anos), idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Pacientes pediátricos

Em um estudo aberto de dose única, a farmacocinética do zanamivir foi avaliada em 24 crianças com idade entre 3 meses e 12 anos que utilizavam formulações para inalação em nebulização (10 mg) e em pó seco (10 mg). A exposição sistêmica em crianças foi semelhante à de 10 mg do pó inalado em adultos.

Pacientes idosos

Com a dose terapêutica diária de 20 mg, a biodisponibilidade é baixa (de 10% a 20%); como resultado, não houve nenhuma exposição sistêmica significativa dos pacientes ao zanamivir. Qualquer alteração farmacocinética que possa ocorrer com a idade é improvável de ter consequências clínicas. Assim, nenhuma modificação de dose é recomendada para esses pacientes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum efeito prejudicial sobre essas atividades é conhecido.

Gravidez e lactação

A segurança do uso de zanamivir durante a gravidez não foi estabelecida.

Estudos reprodutivos realizados em ratos e coelhos indicaram que ocorre transferência placentária de zanamivir. Estudos em ratos não demonstraram nenhuma evidência de teratogenicidade, distúrbios da fertilidade ou distúrbio clinicamente significativo do desenvolvimento peri ou pós-natal da prole após administração de zanamivir. Contudo, não há informações sobre a transferência placentária em humanos.

O zanamivir não deve ser usado na gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, exceto quando se considerar que o possível benefício para a mãe compensa qualquer possível risco para o feto.

Em ratos, foi demonstrado que o zanamivir é secretado no leite. Contudo, não há informações sobre a secreção no leite materno humano.

Uma vez que a experiência é limitada, o uso de zanamivir em mulheres que estejam amamentando deve ser considerado apenas quando o possível benefício para a mãe compensar qualquer possível risco para o recém-nascido.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O zanamivir não se liga a proteínas e não sofre metabolização ou modificação hepática. Interações medicamentosas clinicamente significativas são improváveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade de **Relenza®** é de 60 meses (5 anos) a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Relenza® é uma mistura em pó seco de cor esbranquiçada. Não contém corantes artificiais. O pó está no interior das quatro “bolhas” do disco prateado denominado Rotadisk®. Em cada “bolha” há uma dose de 5 mg de **Relenza®**. O medicamento contido nas “bolhas” do Rotadisk® é aspirado pela boca por meio de um dispositivo plástico chamado Diskhaler®.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Uso

O zanamivir deve ser administrado somente por inalação oral e com o uso do dispositivo Diskhaler® que acompanha o produto (veja Instruções de Uso).

Instruções de uso:

O medicamento em pó é inalado pela boca até os pulmões. O dispositivo Diskhaler® é carregado com um disco de lâmina (Rotadisk®), que contém o medicamento em suas bolhas individuais. A bolha é aberta quando suas duas superfícies são perfuradas.

Um Rotadisk® de zanamivir pode ser mantido no Diskhaler® durante todo o tempo, mas só se deve perfurar uma bolha imediatamente antes do uso. A não-observação dessa instrução afetará o funcionamento do Diskhaler®.

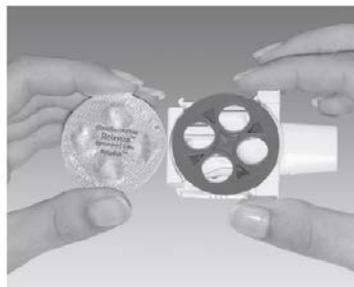
O Diskhaler® é um dispositivo usado em conjunto com o Rotadisk® para a inalação do medicamento.

O Diskhaler® possui três partes.

Não o utilize até que tenha terminado de ler estas instruções de uso.



O Rotadisk® encaixa-se no Diskhaler®.



O Rotadisk® é encaixado ao disco perfurado do Diskhaler®. Cada uma das quatro bolhas do Rotadisk® contém uma dose (5 mg) de Relenza®.

IMPORTANTE:

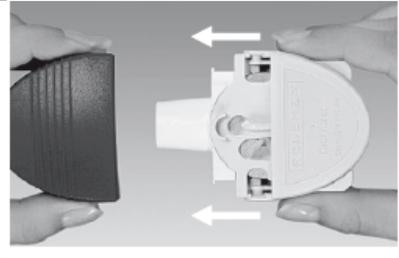
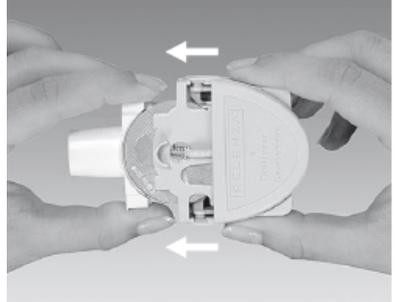
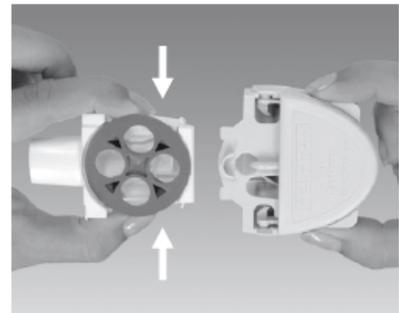
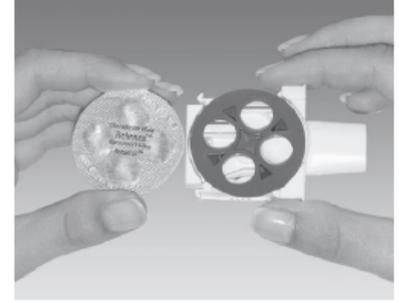
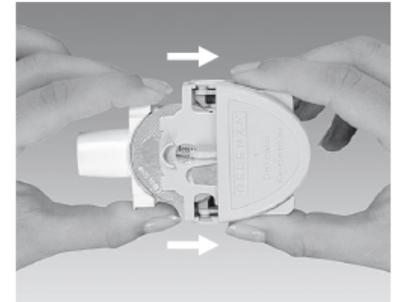
Não perfure nenhuma bolha do Rotadisk® antes de encaixá-lo ao disco perfurado do Diskhaler®.

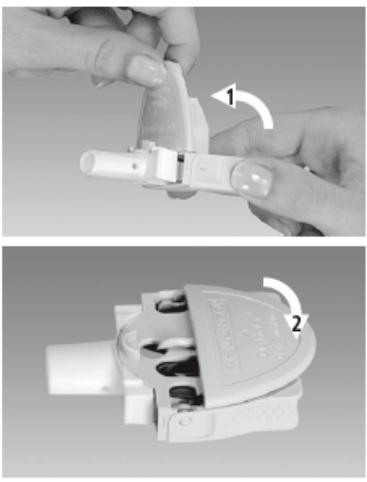
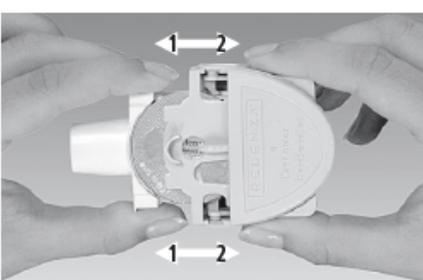
Você pode manter o Rotadisk® no Diskhaler® entre as tomadas de dose, mas não perfure nenhuma das bolhas até que chegue o momento de inalar a dose.

Mantenha o Diskhaler® limpo. Após o uso, limpe/seque o bocal com um pano limpo e deixe o aparelho tampado até a próxima vez que for utilizá-lo.

PASSO A PASSO DO USO DO DISKHALER®

Para carregar o DISKHALER® com o ROTADISK®:

<p>1. Remova a tampa azul do Diskhaler®. Verifique se o bocal está limpo, por dentro e por fora.</p>		
<p>2. Segure a bandeja branca pelas laterais (como mostrado na figura) e puxe-a cuidadosamente para fora até que ela pare.</p>		
<p>3. Coloque o dedo indicador e o polegar sobre as arestas da bandeja branca, aperte-as e, delicadamente, puxe a bandeja para fora do corpo do Diskhaler®. A bandeja branca deve sair facilmente.</p>		
<p>4. Encaixe um novo Rotadisk® no disco perfurado. Certifique-se de que o lado impresso (escrito) do Rotadisk® fique para cima, com as bolhas viradas para baixo. As bolhas se encaixam nos buracos do disco perfurado.</p>		
<p>5. Empurre a bandeja branca (agora com o Rotadisk® acoplado ao disco perfurado) de volta ao corpo do Diskhaler®. Se ainda não for a hora de inalar a dose, reponha a tampa azul no bocal.</p>		

PARA DEIXAR A DOSE PRONTA PARA INALAÇÃO (ou como perfurar a bolha do Rotadisk®): Atenção só faça isso na hora em que for inalar a dose.	
<p>6. Segure o Diskhaler® na posição horizontal. Levante a tampa o quanto possível (seta 1 da figura). Ela deve ficar totalmente na posição vertical para assegurar que a bolha seja furada na parte superior e inferior. Empurre a tampa de volta à posição horizontal (seta 2 da figura). Seu Diskhaler® agora está pronto para uso. Mantenha-o na posição horizontal até que você tenha inalado sua dose</p>	 <p>Mantenha-o nesta posição!</p>
PARA INALAR O PÓ	
<p>7. Sente-se em uma posição confortável. Não ponha, ainda, o Diskhaler® na boca. Expire (solte) o ar o quanto puder, mantendo o aparelho afastado da sua boca. Não sopre dentro do Diskhaler®, pois se fizer isso soprará o pó para fora do aparelho.</p> <p>Posicione o bocal entre seus dentes. Feche os lábios com firmeza em volta do bocal. Não morda o bocal. Não bloqueie as passagens de ar nas laterais do bocal.</p> <p>Puxe o ar de uma vez só, rápida e profundamente, através do bocal. Segure a respiração por alguns segundos, ou pelo tempo que lhe for confortável.</p>	 <p>Mantenha o Diskhaler® na posição horizontal</p>
PARA PREPARAR A SEGUNDA BOLHA (ou a segunda parte de sua dose)	
<p>8. Puxe a bandeja branca para fora até que a veja sair (seta 1), sem removê-la completamente. Então a empurre para dentro de novo (seta 2).</p> <p>Isso fará com que o disco perfurado gire, e a próxima bolha irá aparecer. Repita se necessário, até que uma bolha cheia fique posicionada embaixo da agulha.</p> <p>Repita os passos 6 e 7 para inalar o pó.</p>	
<p>9. Após ter inalado sua dose completa (normalmente duas bolhas): Limpe/seque o bocal com um pano limpo e coloque a tampa azul. É importante manter seu Diskhaler® limpo.</p>	
PARA SUBSTITUIR O ROTADISK:	
<p>10. Quando todas as quatro bolhas estiverem vazias, remova o Rotadisk® do Diskhaler® e insira uma nova, repetindo as etapas 1 a 5.</p>	

Posologia

O tratamento deve começar o mais precocemente possível: dentro de 48 horas após o início dos sintomas para os adultos e dentro de 36 horas após o início dos sintomas para as crianças.

Durante o tratamento com zanamivir, pacientes que fazem uso de outros medicamentos inalatórios (por exemplo, broncodilatadores de ação rápida) devem ser aconselhados a administrar esses medicamentos antes de zanamivir, quando houver coincidência de horários.

Adultos

Tratamento da gripe:

A dosagem recomendada de zanamivir para o tratamento da gripe consiste em duas administrações, duas vezes ao dia (duas doses de 5 mg a cada vez), por cinco dias, sendo administrada dose diária total de 20 mg.

Para que se obtenha o máximo benefício, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível (de preferência dentro de dois dias) após o início dos sintomas.

O zanamivir deve ser administrado nos mesmos horários de manhã e à noite (por exemplo, às 8 horas da manhã e às 8 horas da noite). Mesmo que não seja possível adotar o esquema manhã-noite, o medicamento deve ser inalado com intervalo de 12 horas entre as doses e duas vezes por dia. Se isso não for possível (por exemplo, se o paciente receber a primeira dose durante a tarde), a segunda dose deve ser tomada no mesmo dia, com um intervalo mínimo de 2 horas.

Profilaxia da gripe:

A dosagem recomendada do zanamivir para a profilaxia (prevenção) da gripe consiste em duas inalações (de 5 mg cada uma) uma vez ao dia, durante 10 dias, sendo administrada dose diária total de 10 mg.

A terapia pode ser prolongada por até um mês caso o período de risco de exposição se estender além de 10 dias. O curso completo de terapia profilática prescrito deve ser concluído.

Idosos, crianças e outros grupos de risco

Não é necessária nenhuma modificação posológica para administração em crianças (com idade igual ou maior que 5 anos), idosos, pacientes com insuficiência renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O zanamivir é bem tolerado se administrado por inalação oral. Em estudos clínicos, que incluem os realizados com pacientes de alto risco (idosos e indivíduos com determinadas doenças crônicas), os eventos adversos relatados foram semelhantes nos grupos de zanamivir e placebo.

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso do zanamivir no período pós-comercialização.

Reações muito raras (< 1/10.000): reações alérgicas, incluindo anafiláticas e anafilactoides, edema facial e orofaríngeo; broncoespasmo; dispnéia; *rash* cutâneo; urticária; reações graves de pele incluindo eritema multiforme, síndrome de Steve-Johnson, necrólise epidérmica tóxica. Reações do tipo vasovagal têm sido relatadas em pacientes com sintomas de gripe, como febre e desidratação, logo após a inalação de **Relenza®**.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem acidental é improvável, devido às limitações físicas da apresentação, à via de administração e à pequena biodisponibilidade sistêmica por inalação oral (de 2% a 3%) do zanamivir. Doses de uma solução investigacional aquosa (livre de lactose) de zanamivir de até 64 mg/dia (aproximadamente três vezes a dose máxima diária recomendada) foram administradas por inalação oral, com nebulizador, sem efeitos adversos. Além disso, a exposição sistêmica após uso intravenoso de até 1.200 mg/dia durante cinco dias não demonstrou efeitos adversos.

Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0263

Farm. resp.: Ednilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Wellcome Production

23, rue Lavoisier, Zone Industrielle n° 2, 27000 Evreux – França

Importado e Registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

RELENZA_PO_INAL_101070205_GDS16.IPI06.P06_VPS2



Histórico

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Não se aplica	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2013	_____	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável