



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ZANAMIVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

INHALATORIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, inhibidores de la neuroaminidasa.

Código ATC: J05AH01.

3.1. Farmacodinamia

Zanamivir es un inhibidor selectivo de la neuraminidasa, la enzima de superficie 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 cutánea de Zanamivir en este lugar.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Los estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado que la biodisponibilidad oral absoluta del fármaco es baja (media, min, máx.) de 2%, 1%, 5%). Estudios similares con Zanamivir administrado por inhalación oral indican que aproximadamente el 10-20% 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución

Tras inhalación oral, Zanamivir se deposita a elevadas concentraciones a lo largo del tracto respiratorio, liberándose así el fármaco en el lugar de infección del virus de la gripe. Se midieron las concentraciones de Zanamivir en esputo inducido tras una dosis única de 10 mg. Las concentraciones de Zanamivir a las 12 y 24 horas fueron respectivamente 337 (rango 58 - 1593) y 52 (rango 17 - 286) veces superior a la mediana de la CI50 de la neuraminidasa viral. Las elevadas concentraciones de Zanamivir en el tracto respiratorio conllevan un rápido inicio de la inhibición de la neuraminidasa viral. El principal lugar de depósito inmediato es la orofaringe (media del 78%) desde donde Zanamivir se elimina rápidamente hacia el tracto gastrointestinal. El depósito inicial en la totalidad de los pulmones osciló entre el 8 y el 21%.

Metabolismo o Biotransformación

Se ha demostrado que Zanamivir se excreta por vía renal como fármaco inalterado y que no se metaboliza. En estudios *in vitro* se demostró que Zanamivir no afectó la actividad de una serie de sustratos prueba para las isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1, 3A4) en microsomas hepáticos humanos, ni indujo la expresión del citocromo P450 en ratas, indicando que no es probable la aparición de interacciones metabólicas entre Zanamivir y otros fármacos *in vivo*.

Eliminación

La vida media en suero de Zanamivir tras administración por inhalación oral, oscila entre 2,6 y 5,05 horas. Se excreta completamente inalterado en orina. 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.

3.3. Información pre-clínica 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis de la influenza A y B

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Niños mayores de 12 años y adultos: Dos inhalaciones orales (10 mg) cada 12 horas durante 5 días preferiblemente dentro de los 2 primeros días después de iniciados los síntomas.





5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Pacientes con alteración de la función renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (Cl < 30 mL/dosis) se debe reducir la dosis a una inhalación (5 mg) dos veces al día.

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 (10- 20%) 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: No hay datos suficientes en poblaciones menores de 12 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Zanamivir es para ser administrado por el tracto respiratorio, exclusivamente por inhalación oral, usando el dispositivo Diskhaler que se proporciona.

El medicamento en polvo debe ser administrado a través de la boca hacia los pulmones. El dispositivo se carga con un disco que contiene el medicamento en burbujas individuales, las cuales se van abriendo según se manipula el dispositivo. El dispositivo consta de 4 burbujas cada burbuja contiene una dosis medida del medicamento en polvo seco. No se debe perforar ninguna burbuja hasta que este cargado el dispositivo. Se deben seguir al pie de la letra todas las instrucciones recomendadas por el fabricante.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Disfagia, malestar gastrointestinal





Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Sincope/Reacciones de tipo vasovagal.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: convulsiones y acontecimientos psiquiátricos tales como disminución del nivel de conciencia, comportamiento anormal, alucinaciones y delirio.

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 inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de tipo alérgico incluyendo edema orofaríngeo.

Raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides, edema facial.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Zanamivir no se une a proteínas y no se metaboliza o modifica en el hígado por lo que la aparición de interacciones con fármacos que sean clínicamente relevantes es poco probable. La administración de Zanamivir durante 28 días no altera la respuesta inmunitaria a la vacuna de la gripe.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con insuficiencia renal severa (Cl < 30 mL/dosis) se debe reducir la dosis a una inhalación (5 mg) dos veces al día.

Pacientes asmáticos o con antecedentes de hiperactividad bronquial.

8.2. Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Zanamivir durante el embarazo.

En ratas y conejos, se ha demostrado que Zanamivir atraviesa la placenta. Dosis elevadas de Zanamivir no se relacionaron con malformaciones en ratas o conejos y





sólo se comunicaron alteraciones menores. Se desconoce el posible riesgo en humanos.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En ratas, se ha demostrado que Zanamivir se excreta en la leche. No hay información sobre la excreción en la leche humana.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No es probable una sobredosis accidental debido a las limitaciones físicas de la presentación, a la vía de administración y a la escasa biodisponibilidad por vía oral de Zanamivir (2 al 3%). Se han administrado por inhalación oral (con nebulizador) dosis de una solución acuosa de Zanamivir en investigación (sin lactosa) de hasta 64 mg/día (aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada), sin aparición de reacciones adversas. Asimismo, la exposición sistémica por vía intravenosa de hasta 1.200 mg/día durante cinco días no ha producido reacciones adversas.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, se debe suspender la terapia y vigilar al paciente.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Inhalatoria oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

