

HOJA DE EVALUACION TERAPEUTICA



INSALUD

Area de Atención Primaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

Número 1 AÑO 2000

ZANAMIVIR (Relenza®)

Autor: Sedano Fernández, J.

INTRODUCCION:

La gripe está causada por un mixovirus. Es un virus RNA cuyo tamaño oscila entre 80 y 120 nm. Tiene un núcleo con ácido nucleico helicoidal y una nucleoproteína antigénica soluble.

El virus A de la gripe es la causa más frecuente de gripe clínica; también pueden provocar gripe el virus B, el paramixovirus y, más raramente el rinovirus o el virus ECHO. La diseminación se produce por contacto interpersonal y a través de las gotitas de aerosol transportadas por el aire, que contaminan los objetos con virus capaces de transmitir la infección. Las epidemias agudas aparecen aproximadamente cada 3 años, al final del otoño o al principio del invierno, generalmente afectan a todo el país.

MECANISMO DE ACCION:

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

La 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 del 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, reduciendo la propagación de los virus de la gripe e 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.^{1,5}

INDICACIONES Y DOSIS:

Tratamiento de la gripe no complicada producida por virus influenza tanto A como B, en adultos y adolescentes (mayores de 12 años), que muestran síntomas gripales, una vez se ha detectado la presencia del virus en la comunidad.

La administración del fármaco se realizará únicamente por inhalación, utilizando un dispositivo tipo diskhaler. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, en el espa-

cio de 48 horas tras la aparición de los síntomas. La dosis recomendada es de dos inhalaciones (2 x 5 mg) dos veces al día durante 5 días, lo cual proporciona una dosis inhalada total diaria de 20 mg (Se debe utilizar un alvéolo para cada inhalación).^{5,6}

Normas para la correcta administración:

El inhalador (Diskhaler) se carga con un disco conteniendo 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.

REACCIONES ADVERSAS:

El zanamivir parece ser bien tolerado; las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia son signos y síntomas nasales, cefalea, síntomas gastrointestinales, bronquitis y tos, signos difícilmente diferenciables de la sintomatología de la enfermedad, no encontrándose diferencias en frecuencia, calidad o gravedad entre los dos grupos tratamiento y placebo del ensayo clínico.²

Recientemente la Agencia Española del Medicamento ha tenido conocimiento de la comunicación de una serie de casos de broncoespasmo asociado a la administración de Relenza, especialmente en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Este potencial efecto adverso no se encontraba registrado en la ficha técnica del producto, razón por la que se ha iniciado en la Unión Europea un procedimiento de revisión urgente de la misma con el propósito de incluir la citada información.

FARMACOCINETICA:

La biodisponibilidad por vía oral absoluta del fármaco es baja (rango 1%-5%). 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.

Las elevadas concentraciones sistémicas 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 desde donde zanamivir se elimina rápidamente hacia el tracto gastrointestinal.

Se excreta por vía renal sin metabolizarse en las 24 horas siguiente a su administración. No interacciona con el citoromo P450.

La semiida plasmática tras su administración oral, oscila entre 2,5 y 5 horas. Se excreta completamente inalterado en orina. La eliminación renal se completa en 24 horas.

Zanamivir no se metaboliza, por lo que no se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática.⁶

INTERACCIONES:

Zanamivir no se une a proteínas plasmáticas y no se metaboliza o modifica en el hígado, por lo que no es probable que aparezcan interacciones con fármacos clínicamente importantes.^{5,6}

Administrado durante 28 días, zanamivir no altera la respuesta inmunitaria a la vacuna de la gripe.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de zanamivir en niños. Debido al número limitado de pacientes tratados, no ha sido posible demostrar la eficacia de zanamivir en ancianos, en pacientes con asma u otras enfermedades respiratorias crónicas, en pacientes con enfermedades crónicas inestables o pacientes inmunodeprimidos.

No se ha establecido la seguridad de Zanamivir durante el embarazo. No se recomienda su uso en madres que se encuentren en periodo de lactancia.

ENSAYOS CLINICOS:

Zanamivir alivia los síntomas de la gripe y reduce su duración media en 1,5 días. Se ha demostrado su eficacia en individuos sanos cuando el tratamiento se inicia en el espacio de 48 horas tras la aparición de los síntomas. No se ha documentado beneficio del tratamiento en pacientes cuya enfermedad cursa sin fiebre.

Se han realizado varios ensayos clínicos randomizados, doble ciego, en fase III, controlados con placebo, para determinar la eficacia del principio activo zanamivir frente a la gripe.

La población con intención de ser tratada de estos estudios abarcaba 1588 pacientes, de los cuales 813 recibieron 10 mg de zanamivir dos veces al día por inhalación oral. Entre todos los estudios de tratamiento 309 pacientes presentaban gripe tipo B y, de éstos 186 fueron tratados con zanamivir. El principal criterio de eficacia fue idéntico en los tres estudios en Fase III, y consistió en el tiempo necesario hasta el alivio de signos y síntomas de la gripe clínicamente relevantes.

El uso de paracetamol, antitusígenos y descongestionantes, fue similar para todos los grupos, lo que dificulta enormemente la valoración e interpretación de la variable principal: el alivio de los síntomas gripales.

El primer ensayo es el resultado de dos estudios realizados en 70 centros de Norteamérica y Europa. Estos estudios incluyeron un total de 417 pacientes con sintomatología gripal (con una media de edad de 32 años). En el análisis conjunto, la duración media de los síntomas en el grupo placebo fue de 5 días, y en los tratados con zanamivir de 4 días, lo que supone una reducción media de 1 día en la duración de los síntomas (fiebre, mialgia, cefalea, tos).

En el segundo estudio realizado en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica, se incluyeron 455 pacientes mayores de 12 años con sintomatología gripal, 321 de los cuales tuvieron infección por virus Influenza confirmada. La duración media de la sintomatología para el grupo placebo fue de 6,5 días, y para el grupo tratado con zanamivir de 5 días, lo que supone una reducción media de 1,5 días. En este estudio, un 17% de los pacientes fue considerado de alto riesgo (asma, mayores de 65 años, desorden endocrino o metabólico, riesgo cardiovascular, inmunocomprometidos) observándose en éstos una reducción del periodo sintomático en 2,5 días.

Se desconoce la seguridad y eficacia de ciclos repetidos de tratamiento.

NOTA:

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios una vez valorados todos los aspectos relacionados con el medicamento, resolvió, con fecha 10 de enero de 2000, denegar la petición de financiación por el Sistema Nacional de Salud formulada por el laboratorio y autorizar la puesta en el mercado de la especialidad farmacéutica Relenza®. Todo ello sin perjuicio de continuar estudiando el expediente a efectos de disponer de nuevos elementos de juicio que, en su caso, permitan adoptar un criterio diferente.

Se recuerda que Relenza es un medicamento que sólo debe utilizarse bajo prescripción médica.

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Dunn CJ, Goa KL. Zanamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 1999; 58(4): 761-84
- (2) Hayden FG, Osterhaus A, Treanor JJ, Douglas F, Aoki F, Nicholson H et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl. J. Med* 1997; 337:874-80
- (3) The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialist) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352:1877-1881
- (4) Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of Influenza among healthy adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-5
- (5) Znamivir for Influenza DTB 1999; 37(11):81-846.
- (6) Relenza. Summary of product characteristics. Glaxo Wellcome UK Limited. July 1999

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Catalán Cólera LV, Cuenca Toro J, Díaz Jimenez JM, Fernández Santa-Cruz J, García Castillo AM, Hermoso Castro LF, Sava Garcerán E, Sedano Fernández J, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 352-00-027-5