

# Lekovi

## Oseltamivir

[Bernd Sebastian Kamps](#) i [Christian Hoffmann](#)

Prevod: Dimitrije Ponomarev

([Zelene veze](#): Besplatni članci koji sadrže celovit tekst)

### Uvod

Oseltamivir je snažan i selektivan inhibitor enzima neuraminidaze virusâ influenza A i B. Enzim neuraminidaza je odgovorna za cepanje kiselinskih ostataka sijalne kiseline na novostvorenim virionima i igra bitnu ulogu u oslobađanju i širenju potomstva viriona. Kad su izloženi oseltamiviru, virioni influence se gomilaju na površini domaćinove ćelije, na taj način ograničavajući rasprostiranje infekcije u sekretima sluznice ([McNicholl 2001](#)) i smanjujući infektivnost virusa.

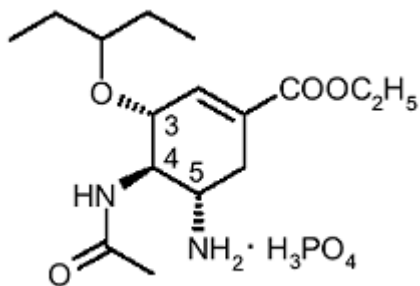
Oseltamivir je indikovano u profilaksi influence i lečenju nekomplikovanog akutnog oboljenja izazvanog virusom influence kod pacijenata starih godinu i više dana koji nisu imali simptome duže od 2 dana. H5N1 sojevi su generalno osetljivi na oseltamivir, ali ne postoje podaci o njegovoj kliničkoj efikasnosti.

Kliničke studije su pokazale da inhibitori neuraminidaze mogu smanjiti trajanje simptoma vezanih za influencu ako se počnu uzimati unutar 48 sati od njihove pojave. Klinička efikasnost je oko 60-70% i, kada se lečenje otpočne unutar prvih 48 sati, trajanje simptoma kao što su mijalgija, febrilnost i glavobolja redukuje se za približno 0,7-1,5 dana ([McNicholl 2001](#)). Lečenje je kod febrilnih osoba efikasnije ako se započne unutar 30 sati od pojave simptoma. Lečenje oseltamivirom izgleda da nema neželjena dejstva na primarne in vivo ćelijske imunske odgovore kod infekcija virusom influence ([Burger 2000](#)).

Oseltamivir se generalno dobro podnosi i jedino klinički značajno neželjeno dejstvo je blag gastrointestinalni poremećaj ([Doucette 2001](#)). Nedavno je ovaj lek povezan sa više slučajeva psiholoških poremećaja i dva samoubistva među adolescentima u Japanu. Međutim, za sada nema dokaza o uzročnoj vezi između uzimanja oseltamivira i samoubistava.

### Struktura

Oseltamivir je etil estarski prekursor leka koji zahteva hidrolizu estera da bi se preveo u aktivni oblik, oseltamivir karboksilat [3R,4R,5S]-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoksi)-1-cikloheksen-1-karboksilat fosfat. Otkriće oseltamivira omogućilo je racionalno dizajniranje leka korišćenjem raspoloživih rendgenskih kristalnih struktura analoga sijalne kiseline vezanih za aktivno mesto neuraminidaze virusa influence ([Lew 2000](#)). Oseltamivir je razvijen modifikovanjem osnovne strukture analoga sijalne kiseline (uključujući dodavanje lipofilnog bočnog lanca), što omogućava oralni unos leka ([Kim 1998](#)). Strukturna formula je sledeća:



Na početku razvoja su oseltamivir i njegov aktivni metabolit bili poznati kao GS4104 i Ro 64-0796, odnosno GS4071 i Ro 64-0802.

## Farmakokinetika

Posle oralnog unosa oseltamivir se lako apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Posle konverzije u aktivni metabolit oseltamivir karboksilat u jetri, on se distribuira u telu, uključujući i gornji i donji respiratorni trakt ([Doucette 2001](#)). Apsolutna bioraspodivnost aktivnog metabolita iz oralno unetog oseltamivira je 80%. Aktivni metabolit se može detektovati u plazmi za 30 minuta, a maksimalne koncentracije postiže posle 3 do 4 sata. Kada se postigne vršna koncentracija u plazmi, koncentracija aktivnog metabolita opada sa prividnim poluživotom od 6 do 10 sati ([He 1999](#)).

Terminalni poluživot eliminacije iz plazme je 1.8 sati kod zdravih odraslih. Kod pacijenata sa bubrežnim poremećajima, klirens metabolita smanjuje se linearno sa klirensom kreatinina, i u proseku iznosi 23 sata po oralnom unosu kod osoba sa klirensom kreatinina <30 ml/min (1.8 l/h) ([Doucette 2001](#)) preporučuje se smanjiti dozu na 75 mg jednom dnevno ([He 1999](#)).

Vezivanje za proteine plazme je 3%. Lek i aktivni metabolit se izlučuju glomerulskom filtracijom i aktivnom tubulskom sekrecijom bez daljeg metabolisanja (Hill 2001). Nijedna od ovih supstancija ne stupa u interakciju sa citohrom P450 oksidazama mešovite funkcije, niti sa glukuroniltransferazama ([He 1999](#)). Stoga je potencijal za interakcije sa lekovima nizak i izgleda da postoji samo kod onih koji razvijaju kompetitivnu inhibiciju ekskrecije anjonskim transporterom epitelnih ćelija bubrežnih tubula. Probenecid blokira bubrežnu sekreciju oseltamivira, više nego udvostručujući sistemsku izloženost oseltamivir karboksilatu ([Hill 2002](#)). Nije verovatno da je ovo poređenje klinički relevantno, ali postoje razmišljanja o primeni probenecida u „rastezanju“ zaliha oseltamivira u situacijama pandemijske nestašice ([Butler 2005](#)).

Metabolizam oseltamivira nije narušen kod osoba sa poremećajima jetre i nije potrebno prilagođavanje doze ([Snell 2005](#)).

Kod starijih osoba izloženost aktivnom metabolitu pri normalnim uslovima je približno 25% viša u poređenju sa mladim osobama; međutim, nije potrebno prilagođavanje doze ([He 1999](#)).

Deca od 1 do 12 godina imaju brži klirens aktivnog metabolita oseltamivir karboksilata nego starija deca i odrasli, što prouzrokuje sniženu izloženost. Povećavanje doze na 2 mg/kg prouzrokuje izloženost leku kao kod standardnog doziranja kod odraslih, 1 mg/kg dvaput dnevno, ([Oo 2001](#)). Deca od godinu dana mogu efikasno da metabolišu i izlučuju oseltamivir ([Oo, 2003](#)). Kod dece mlađe od godinu dana je primena oseltamivira kontraindikovana (videti Toksičnost).

## Toksičnost

Najčešća neželjena dejstva su mučnina i povraćanje, koji su obično blagog do podnošljivog stepena i obično se javljaju u prva dva dana lečenja.

Sledeća neželjena dejstva su identifikovana posle odobrenja korišćenja oseltamivira za široku upotrebu. U mnogim slučajevima nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili ustanoviti povezanost sa uzimanjem oseltamivira:

- osip, oticanje lica ili jezika, toksička nekroliza epiderma,
- hepatitis, poremećeni testovi jetrine funkcije,
- aritmije,
- konvulzije, konfuznost,
- pogoršanje dijabetesa.

Izgleda da primena oseltamivira nije udružena sa povišenim rizikom od kožnih reakcija ([Nordstrom 2004](#)); međutim, pojedinačni izveštaji opisuju izolovane kožne reakcije, tj. slučaj generalizovane ospe posle profilaktičke primene oseltamivira i zanamivira kod dva pacijenta sa hepatomom udruženim sa cirozom jetre ([Kaji 2005](#)). Posle detaljne revizije raspoloživih podataka, FDA je nedavno zatražila da se u uputstvo za upotrebu oseltamivira dodaju ozbiljne reakcije kožne preosetljivosti kao neželjeno dejstvo. Pacijente treba upozoriti da prestanu da uzimaju oseltamivir i kontaktiraju svog lekara ako im se razvije težak osip ili alergijski simptomi ([FDA 2005](#)).

Primena oseltamivira kod dece mlađe od godinu dana ne preporučuje se jer su ispitivanja na mladim pacovima otkrila potencijalnu toksičnost oseltamivira za ovu starosnu grupu. Štaviše, visoke koncentracije leka nađene su u mozgovima pacova starih 7 dana koji su bili izloženi jednoj dozi od 1 000 mg/kg oseltamivir fosfata (oko 250 puta više od preporučene doze kod dece). Dalja istraživanja pokazala su da su koncentracije oseltamivir fosfata u mozgu približno 1 500 puta veće od onih koje se nalaze kod odraslih životinja. Klinički značaj ovih prekliničkih podataka za novorođenčad je nejasan. Međutim, imajući na umu nesigurnost predviđanja izloženosti odojčadi sa nezrelom krvno-moždanom barijerom, preporučuje se da se oseltamivir ne ordinira deci mlađoj od godinu dana, što je uzrast u kojem se obično prihvata da je krvno-moždana barijera kod ljudi potpuno razvijena (Dear Doctor-Letter, <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=2>).

Oseltamivir je, što se tiče trudnoće, lek kategorije C, jer nema dovoljno podataka kod ljudi na kojima bi se zasnivala procena rizika primene oseltamivira na trudnicu ili fetus u razvoju.

Kod pacova u laktaciji oseltamivir se izlučuje mlekom, ali nije proučavan kod dojilja i nije poznato da li se oseltamivir izlučuje u ljudskom mleku.

Posle izveštaja o psihološkim poremećajima kod pacijenata lečenih oseltamivirom, japanske vlasti su u informaciju za pacijente unele ispravku kojom se na spisak neželjenih dejstava dodaju psihijatrijski efekti, kao npr. priviđanja.

## Efikasnost

### Lečenje

Oseltamivir, ordiniran u dozi od 75 mg dvaput dnevno tokom pet dana inače zdravim odraslim osobama sa prirodno stečenom febrilnom influencom, ako se započne 36 sati od pojave simptoma, smanjuje trajanje bolesti za do 1,5 dana, a težinu bolesti umanjuje i do 38% ([Treanor 2000](#)). Raniji početak lečenja udružen je sa bržim izlečenjem: otpočinjanje terapije u prvih 12 sati od pojave febrilnosti smanjuje medijanu ukupnog trajanja bolesti 3 dana više nego intervencija u 48. satu. Uz to, ranija primena

oseltamivira smanjuje trajanje febrilnosti, težinu simptoma i vreme potrebno za povratak na uobičajene aktivnosti ([Aoki 2003](#)).

Telesna temperatura preko 39°C je indikator dužeg trajanja febrilnosti ([Kawai 2005](#)). Meta-analiza 10 dvostruko slepih studija kontrolisanih placebo sugeriše da lečenje influence oseltamivirom redukuje komplikacije od strane donjeg respiratornog trakta, primenu antibiotika i hospitalizacije, kako kod prethodno zdravih, tako i kod odraslih osoba „pod rizikom“ ([Kaiser 2003](#)).

Efikasnost i bezbednost oseltamivira kod pacijenata sa hroničnim respiratornim oboljenjima (hronični bronhitis, opstruktivski emfizem, bronhijalna astma ili bronhiektazije) ili kod osoba sa hroničnim srčanim oboljenjima nije sa sigurnošću ustanovljena. U jednom malom randomizovanom istraživanju oseltamivir je značajno smanjio incidenciju komplikacija (11 prema 45%) i korišćenje antibiotika (37 prema 69%) u lečenoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu ([Lin 2006](#)). Cena lečenja influence i njenih komplikacija mogla se uporediti među grupama ispitanika.

Lečenje influence B oseltamivirom može biti manje efikasno nego lečenje influence A (za efikasnost protiv H5N1 sojeva, videti dole).

Model odlučivanja zasnovan na ceni i koristi, uključujući epidemiološke podatke i podatke iz kliničkih ispitivanja antivirusnih lekova, zaključuje da kod nevakcinisanih ili visokorizičnih vakcinisanih pacijenata empirijsko lečenje oseltamivirom izgleda da ima svrhe u toku sezone influence, dok kod ostalih pacijenata sa otpočinjanjem lečenja treba sačekati rezultate brzih dijagnostičkih testova ([Rothberg 2003](#)).

## Profilaksa

Kod eksperimentalno inficiranih osoba profilaktička primena oseltamivira rezultovala je smanjenim brojem infekcija (8/21 u placebo grupi i 8/12 u oseltamivirskoj grupi) i respiratornih oboljenja vezanih za infekciju (4/12 prema 0/21;  $p=0,16$ ; efikasnost 61%) ([Hayden 1999a](#)). Ovi nalazi potvrđeni su kliničkim ispitivanjem na 1 559 zdravih nevakcinisanih odraslih osoba uzrasta 18 do 65 godina, koji su primali ili oralni oseltamivir (75 mg ili 150 mg dnevno), ili placebo šest sedmica tokom vršnog perioda lokalne aktivnosti influence ([Hayden 1999b](#)). Rizik od influence među ispitanicima kojima je ordiniran oseltamivir (1,2%) bio je niži nego među ispitanicima koji su primali placebo (4,8%), što je značilo da je zaštitna efikasnost oseltamivira 74% ([Hayden 1999a](#)). Meta-analiza sedam studija prevencije pokazala je da profilaksa oseltamivirom smanjuje rizik od razvoja influence za 70-90% ([Cooper 2003](#)).

Kada je primenjen za kontakte u domaćinstvu jednog indeksnog slučaja (IS) influence, jednom dnevno tokom sedam dana, unutar 48 sati od pojave simptoma kod IS, oseltamivir je imao ukupni zaštitni efekat protiv klinički manifestne influence od 89% ([Welliver 2001](#)). U jednom randomizovanom ispitivanju javilo se 12,6% (26/206) laboratorijski potvrđenih epizoda klinički manifestne influence u placebo grupi, dok ih je u grupi koja je primala oseltamivir bilo 1,4% (3/209). U drugom randomizovanom ispitivanju određivana je efikasnost profilakse posle ekspozicije (PPE) i lečenja obolelih indeksnih slučajeva: kontakti u domaćinstvu indeksnih slučajeva sa oboljenjem nalik influenci (definisanim temperaturom  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  uz kašalj i kijavicu) bili su randomizovani da primaju PPE oseltamivirom tokom 10 dana ili da se leče u vreme razvoja bolesti tokom perioda posle ekspozicije. Svi indeksni slučajevi bili su lečeni oseltamivirom u trajanju od 5 dana ([Hayden 2004](#)). Ustanovljeno je da PPE ima zaštitnu efikasnost od 68% protiv dokazane influence, u poređenju sa lečenjem samih indeksnih slučajeva: 13% (33/258) epizoda influence u placebo grupi nasuprot 4% (10/244) u grupi sa oseltamivirom ( $p=0,017$ ).

Analiza cene i efikasnosti, zasnovana na analitičkom modelu odlučivanja iz perspektive vlade koja plaća, dovela je do kalkulacije da je profilaksa oseltamivirom posle ekspozicije efikasnija u odnosu na cenu nego profilaksa amantadinom ili nesprovođenje profilakse

([Risebrough 2005](#)). Druga nedavna meta-analiza, međutim, utvrdila je relativno nisku efikasnost oseltamivira ([Jefferson 2006](#)), što je navelo autore da zaključe da oseltamivir ne bi trebalo primenjivati u kontroli sezonske influence i da ga treba primenjivati samo u ozbiljnim epidemijama i pandemijama uz druge javne zdravstvene mere.

### **Odabrane populacije pacijenata**

Jedna dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija ispitivala je efikasnost oralnog oseltamivira primenjanog jednom dnevno tokom 6 sedmica kao profilaksa protiv laboratorijski potvrđene klinički manifestne influence kod 548 starih osoba slabijeg zdravstvenog stanja (prosečna životna dob 81 godina, >80% vakcinisano) koji žive u domovima za stare ([Peters 2001](#)). U poređenju sa placebom, oseltamivir je doveo do smanjenja za 92% incidencije laboratorijski potvrđene klinički manifestne influence ( $1/276=0,4\%$ , prema  $12/272=4,4\%$ ). Oseltamivir je takođe značajno smanjio incidenciju sekundarnih komplikacija ([Peters 2001](#)).

Deca: oralno lečenje oseltamivirom kod **pedijatrijskih pacijenata** smanjio je medijanu trajanja oboljenja za 36 sati a takođe i kašalj, kijavicu i trajanje febrilnosti. Uz to, novopostavljene dijagnoze zapaljenja srednjeg uva snižene su za 44% a i incidencija propisivanja antibiotika bila je niža ([Whitley 2001](#)). Jedna skorašnja studija opisuje da su oseltamivir dobro podnosila deca obolela od astme i mogao je biti od pomoći u skraćanju trajanja simptoma i poboljšanju disajne funkcije. Pacijenti lečeni oseltamivirom takođe su imali manje napada egzacerbacija astme (51% prema 68%) ([Johnston 2005](#)).

Efikasnost oseltamivira u lečenju osoba sa **hroničnim srčanim oboljenjem** i/ili **oboljenjem disajnih organa** nije utvrđena. Nema raspoloživih informacija o lečenju influence kod bolesnika sa bilo kojim poremećajem zdravstvenog stanja dovoljno teškim ili nestabilnim da bi se smatrao pretećim rizikom koji zahteva hospitalizaciju. Kod bolesnika kojima je izvršena **transplantacija kostne srži**, oseltamivir bi mogao biti opcija tokom prvih 6 meseci posle transplantacije kada je strategija preventivne vakcinacije nemoguća zbog slabe imunogenosti vakcine u ovom periodu ([Machado 2004](#)).

### **Efikasnost protiv ptičjeg gripa H5N1**

In vitro ispitivanja su potvrdila snažnu antivirusnu aktivnost protiv svih sojeva influence A i B, uključujući i ptičje sojeve H5N1 i H9N2 koji su izazvali slučajeve obolevanja kod ljudi u Hong Kongu ([Leneva 2000](#)). Revizija slučajeve H5N1 influence, koju je sprovedla SZO, pokazala je da se oslobađanje virusa i zaraznost indeksnih slučajeva mogu smanjiti ([Writing Committee of the WHO 2005](#)). Međutim, klinička korist od oseltamivira kod infekcija ptičjim gripom kod ljudi ostaje slabo definisana. Nedavna zapažanja pokazuju da, kod nekih pacijenata sa infekcijom virusom H5N1, lečenje preporučeno dozom oseltamivira nekompletno zaustavlja replikaciju virusa, dajući priliku da se razvije rezistencija na lek ([de Jong 2005](#)). Još uvek je predmet diskusije da li oseltamivir treba primenjivati u većim dozama ili tokom dužeg perioda nego što se trenutno preporučuje. Još jedno otvoreno pitanje je otpočinjanje lečenja kasno u toku bolesti, kada postoje dokazi za replikaciju virusa. Postoje neki vrlo limitirani dokazi da čak i kasno započinjanje lečenja smanjuje opterećenje virusom na nivo koji se ne može detektovati i možda doprinosi preživljavanju nekih obolelih ([de Jong 2005](#)). Ovi nalazi trebalo bi da su u saglasnosti sa studijama na miševima kojima je inokulisan H5N1. Dok je petodnevni režim od 10 mg/kg/dan štitio 59% miševa, osmodnevni režimi pokazali su preživljavanje od 80% ([Yen 2005b](#)). U drugoj studiji, lečenje oseltamivirom poboljšalo je preživljavanje kod miševa sa 0% na 75%, čak i kad je terapija kasnila do 5 dana od infekcije virusom influence ([McCullers 2004](#)).

Više doze oseltamivira kod ljudi mogu biti bezbedne. Podaci iz studija sa određivanjem maksimalnih i minimalnih doza pokazuju da se petodnevne kure od 150 mg dvaput dnevno u lečenju i šestonedeljne kure od 75 mg dvaput dnevno u profilaksi jednako dobro tolerišu kao i odobreni režimi doziranja ([Ward 2005](#)).

### **Efikasnost protiv soja virusa gripa iz 1918. godine**

Rekombinantne viruse koji su sadržali NA ili NA i HA soja iz 1918. godine oseltamivir je efikasno inhibisao i u kulturi tkiva i na miševima, pokazujući da će oseltamivir biti efikasan i protiv virusa iz 1918 ako se ponovo javi, kao i protiv njemu sličnih virusa ([Tumpey 2002](#)).

## Rezistencija

In vitro, mutacije E119V, R292K, H274Y i R152K udružene su sa rezistencijom na oseltamivir ([McKimm-Breschkin 2003](#)). Sojevi virusa koji sadrže mutaciju R292K nisu se u kulturi replicirali tako dobro kao divlji tip virusa i bili su 10 000 puta manje infektivni nego divlji tip virusa u mišjem modelu ([Tai 1998](#)). Obratno, mutacija H274Y smanjila je sposobnost replikacije u ćelijskoj kulturi za čak 3 loga ([Ives 2002](#)), zahtevala 100 puta veću dozu za inficiranje donorskih lasica i prenosila se sporije nego divlji tip ([Herlocher 2004](#)).

Pretpostavlja se da ako mutacije kompromituju životnu sposobnost virusa, oni mogu izgubiti klinički značaj. Nedavno objavljeni slučajevi rezistencije visokog nivoa na oseltamivir u jednom H5N1 soju bacaju izvesnu sumnju na ovu pretpostavku ([Le 2005](#), [de Jong 2005](#)). U tom slučaju, lečenje preporučenom dozom oseltamivira, iako započeto jedan dan po pojavi simptoma, nije suprimiralo replikaciju virusa i konačno je dovelo do razvoja jednog soja rezistentnog na lek. Razlog za ovo – prekomerna replikacija virusa ili izmenjena farmakokinetika kod teško obolelih – nije jasan.

Dok je incidencija razvoja rezistentnih sojeva sezonskih virusa H1N1 i H3N2 niska među odraslima i adolescentima (0,3%), pedijatrijske studije pokazale su više stope. U jednom istraživanju nađene su mutacije neuraminidaze kod virusa kod 9/50 pacijenata (18%), od kojih je šest imalo mutaciju na položaju 292, a dva na položaju 119 ([Kiso 2004](#)). Kako deca mogu biti izvor transmisije virusa, čak i posle 5 dana tretmana oseltamivirom, potrebno je istražiti implikacije ovih nalaza.

Unakrsna rezistencija između virusnih mutanata rezistentnih na oseltamivir i zanamivir uočena je in vitro. Dve od tri oseltamivirom indukovane mutacije (E119V, H274Y i R292K) u neuraminidazi iz kliničkih izolata javljaju se na istom aminokiselinskom ostatku kao i dve od tri mutacije (E119G/A/D, R152K i R292K) uočene kod zanamivir-rezistentnih virusa ([Tamiflu 2005](#)).

## Interakcije sa lekovima

Informacije dobijene iz farmakoloških i farmakokinetičkih studija sugerišu da su klinički značajne interakcije sa lekovima malo verovatne ([Tamiflu 2005](#)). Ni oseltamivir, niti oseltamivir karboksilat nisu supstrat, niti inhibitor izoformi citohroma P450.

## Preporuke za korišćenje

### EU

Oseltamivir (Tamiflu®) je centralno odobren u Evropskoj Uniji. Indikacije za lečenje i doziranje odgovaraju američkom odobrenju za marketing.

### SAD

U SAD, oseltamivir je indikovano za lečenje nekomplikovanog akutnog oboljenja usled infekcije virusom influence kod pacijenata starih godinu dana i više, koji imaju simptome manje od dva dana. Uz to, oseltamivir je indikovano za profilaksu influence kod pacijenata starih jednu godinu i više.

Standardna doza za **lečenje** pacijenata od 13 godina i starijih je 75 mg dvaput dnevno tokom 5 dana. Pedijatrijski pacijenti, ili odrasli koji ne mogu da progutaju kapsule, dobijaju oseltamivir u oralnoj suspenziji, 30, 45 ili 60 mg dvaput dnevno. Preporučena doza:

Telesna masa	Preporučena doza u toku 5 dana
≤ 15 kg (≤ 33 lb)	30 mg dvaput dnevno
> 15 kg do 23 kg (> 33 lb - 51 lb)	45 mg dvaput dnevno
> 23 kg do 40 kg (> 51 lb - 88 lb)	60 mg dvaput dnevno
> 40 kg (> 88 lb)	75 mg dvaput dnevno

Kapsula od 75 mg može se upotrebiti kod dece (npr. starijih od 8 godina) koja su u stanju da progutaju čvrste oblike lekova (npr. starija od 8 godina).

U **profilaksi** je preporučena doza 75 mg jednom dnevno tokom najmanje 7 dana. Preporučena oralna doza suspenzije oseltamivira za pedijatrijske pacijente stare godinu dana i više posle kontakta sa zaraženom osobom:

Telesna masa	Preporučena doza u toku 7 dana
≤ 15 kg (≤ 33 lb)	30 mg
> 15 kg to 23 kg (> 33 lb - 51 lb)	45 mg jednom dnevno
> 23 kg to 40 kg (> 51 lb - 88 lb)	60 mg jednom dnevno
> 40 kg (> 88 lb)	75 mg jednom dnevno

## Rezime

Oseltamivir je selektivni inhibitor neuraminidaze. Lečenje se mora započeti u prvih 48 sati od pojave simptoma, ali je najefikasnije ako se započne što je pre moguće (<24 sata). Lek se generalno dobro podnosi.

Oseltamivir nije zamena za godišnju ranu vakcinaciju, kako preporučuju nacionalne vlasti.

Efikasnost, optimalno doziranje i trajanje lečenja H5N1 infekcije tek treba definisati.

### **Registrovano ime:** Tamiflu™

Kapsule od po 75 mg (blister pakovanje od 10).

Prašak za oralnu suspenziju, koji se rastvara vodom (12 mg/ml; dobija se u staklenim bočicama koje sadrže 25 ml suspenzije).

**Klasa leka:** inhibitor neuraminidaze.

**Proizvođač:** Hoffmann-La Roche.

**Indikacije:** starih godinu dana i više, čiji simptomi ne traju duže od 2 dana.

Profilaksa influence kod pacijenata starijih od godinu dana.

**Standardno doziranje u lečenju:** 75 mg dvaput dnevno tokom 5 dana.

Pedijatrijski pacijenti ili odrasli koji ne mogu da gutaju primaju oralnu suspenziju.

Preporučena doza: videti gore.

**Standardno doziranje u profilaksi:** 75 mg jednom dnevno tokom najmanje 7 dana nakon kontakta sa zaraženom osobom.

Pedijatrijski pacijenti ili odrasli koji ne mogu da gutaju primaju oralnu suspenziju.

Preporučena doza: videti gore

**Specijalno doziranje:** pacijenti sa klirensom serumskog kreatinina između 10 i 30 ml/min leče se sa 75 mg jednom dnevno tokom 5 dana; profilaktička doza je 75 mg svaki drugi dan ili 30 mg oralne suspenzije svaki dan. Ne postoje preporučeni režimi doziranja

za pacijente na rutinskoj hemodijalizi i kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji.

**Farmakokinetika:** oseltamivir se lako apsorbira iz gastrointestinalnog trakta posle oralne primene i u velikoj meri se konvertuje u oseltamivir karboksilat. Oseltamivir karboksilat se eliminiše urinom sa poluživotom od 6 do 10 sati.

**Kontraindikacije:** oseltamivir nije indikovano u lečenju influence kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od godinu dana.

Treba ga koristiti u trudnoći samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus (kategorija C u trudnoći).

**Interakcije:** značajne interakcije sa lekovima nisu verovatne.

**Neželjena dejstva:** najčešća neželjena dejstva su mučnina i povraćanje koji su generalno blagi do umereni i obično se javljaju u prva dva dana lečenja.

**Komentari/Upozorenja:** pacijente treba podučiti da započnu lečenje oseltamivrom što je ranije moguće posle pojave prvih simptoma influence. Isto tako, prevenciju treba započeti što je pre moguće nakon izlaganja.

Prolazni gastrointestinalni poremećaji mogu se smanjiti uzimanjem oseltamivira posle lakog obroka.

Za gerijatrijske pacijente nije potrebno prilagođavanje doze.

Istovremeno davanje sa hranom nema značajnog efekta na vršnu koncentraciju plazme i AUC.

Kapsule čuvati na 25°C; dozvoljeni ekstremi su 15°C do 30°C.

Preporučuje se da oralnu suspenziju pripremi farmaceut pre uručivanja pacijentu (videti informaciju o proizvodu na Internetu).

Pripremljenu suspenziju čuvati rashlađenu na 2°C do 8°C. Ne zamrzavati.

Oseltamivir nije zamena za vakcinu protiv gripa. Pacijenti treba da nastave sa redovnim godišnjim vakcinisanjem protiv influence u skladu sa nacionalnim smernicama za imunizaciju.

## Internet izvori:

EU: <http://influenzareport.com/link.php?id=14>

SAD: <http://influenzareport.com/link.php?id=1>

## Literatura

1. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 123-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12493796> - Full text at <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/51/1/123>
2. Burger RA, Billingsley JL, Huffman JH, Bailey KW, Kim CU, Sidwell RW. Immunological effects of the orally administered neuraminidase inhibitor oseltamivir in influenza virus-infected and uninfected mice. Immunopharmacology 2000; 47: 45-52. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10708809>
3. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. Nature 2005; 438: 6.
4. Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drugs 1998; 56: 537-53. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9806102>
5. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. Antiviral Res 2002; 54: 79-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12062393>
6. Centers for Disease Control. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. MMWR Recomm Rep 1999; 48: 1-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10632443> - Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4814a1.htm>

7. Chokephaibulkit K, Uprasertkul M, Puthavathana P, et al. A child with avian influenza A (H5N1) infection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 162-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15702046>
8. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12791735> - Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7401/1235>
9. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16371632> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
10. Doucette KE, Aoki FY. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1671-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11825310>
11. Dreitlein WB, Maratos J, Brocavich J. Zanamivir and oseltamivir: two new options for the treatment and prevention of influenza. *Clin Ther* 2001; 23: 327-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11318072>
12. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, Suter P, Oo C, Ward P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003; 26: 787-801. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12908848>
13. FDA - Food & Drug Administration. FDA Approves Tamiflu for Prevention of Influenza in Children Under Age 12. Accessed on 8 January 2006 from <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01285.html>
14. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-35. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10711940>
15. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001; 183: 523-31. Epub 2001 Jan 11. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11170976> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v183n4/000943/000943.html>
16. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999a; 282: 1240-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10517426> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/282/13/1240>
17. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999b; 341: 1336-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> - <http://content.nejm.org/cgi/content/full/341/18/1336>
18. Hayden FG, Jennings L, Robson R, et al. Oral oseltamivir in human experimental influenza B infection. *Antivir Ther* 2000; 5: 205-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11075941>
19. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14745701> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422/31422.html>
20. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 471-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10628898>
21. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15478068>
22. Hill G, Cihlar T, Oo C, et al. The anti-influenza drug oseltamivir exhibits low potential to induce pharmacokinetic drug interactions via renal secretion-

- correlation of in vivo and in vitro studies. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 13-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11744606> - Full text at <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/content/full/30/1/13>
23. Hurt AC, Barr IG, Durrant CJ, Shaw RP, Sjogren HM, Hampson AW. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance in human influenza viruses from Australia. *Commun Dis Intell* 2003; 27: 542-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15508516>
  24. Hurt AC, Barr IG, Hartel G, Hampson AW. Susceptibility of human influenza viruses from Australasia and South East Asia to the neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir. *Antiviral Res* 2004; 62: 37-45. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15026200>
  25. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002; 55: 307-17. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12103431>
  26. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 225-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15750458>
  27. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12885681> - Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/163/14/1667>
  28. Kaji M, Fukuda T, Tanaka M, Aizawa H. A side effect of neuraminidase inhibitor in a patient with liver cirrhosis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 41-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15729487>
  29. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1309-16. Epub 2005 Mar 16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15825034>
  30. Kemink SA, Fouchier RA, Rozendaal FW, et al. A fatal infection due to avian influenza-A (H7N7) virus and adjustment of the preventive measures. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 2190-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15559415>
  31. Kim CU, Lew W, Williams MA, et al. Structure-activity relationship studies of novel carbocyclic influenza neuraminidase inhibitors. *J Med Chem* 1998; 41: 2451-60. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9651151>
  32. Kim CU, Chen X, Mendel DB. Neuraminidase inhibitors as anti-influenza virus agents. *Antivir Chem Chemother* 1999; 10: 141-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10480735>
  33. Kirkbride HA, Watson J. Review of the use of neuraminidase inhibitors for prophylaxis of influenza. *Commun Dis Public Health* 2003; 6: 123-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12889291>
  34. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>
  35. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004; 363: 587-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14987882>
  36. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16228009>
  37. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Goloubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza

- viruses. *Antiviral Res* 2000; 48: 101-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11114412>
38. Lew W, Chen X, Kim CU. Discovery and development of GS 4104 (oseltamivir): an orally active influenza neuraminidase inhibitor. *Curr Med Chem* 2000; 7: 663-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10702632>
  39. Lin JT, Yu XZ, Cui DJ, et al. A multicentre, randomized, controlled trial of oseltamivir in the treatment of influenza in a high-risk Chinese population. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 75-82. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16393433>
  40. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 111-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15094755>
  41. Massarella JW, He GZ, Dorr A, Nieforth K, Ward P, Brown A. The pharmacokinetics and tolerability of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir (Ro 64-0796/GS4104) in healthy adult and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 836-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10934667>
  42. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001; 61: 263-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11270942>
  43. McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. *J Infect Dis* 2004; 190: 519-26. Epub 2004 Jun 30. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15243927> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v190n3/32166/32166.html>
  44. McGeer AJ, Lee W, Loeb M, et al. Adverse effects of amantadine and oseltamivir used during respiratory outbreaks in a center for developmentally disabled adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 955-61. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15566030>
  45. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12821478> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264?pmid=12821478>
  46. McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 57-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11197587>
  47. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10866439>
  48. Nordstrom BL, Oh K, Sacks ST, L'Italien GJ. Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study. *Antivir Ther* 2004; 9: 187-95. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15134180>
  49. Oo C, Barrett J, Hill G, et al. Pharmacokinetics and dosage recommendations for an oseltamivir oral suspension for the treatment of influenza in children. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 229-36. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11310719>
  50. Oo C, Barrett J, Dorr A, Liu B, Ward P. Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza prodrug oseltamivir and aspirin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1993-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12019123> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/46/6/1993?pmid=12019123>
  51. Oo C, Hill G, Dorr A, Liu B, Boellner S, Ward P. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1-5 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 411-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12910331>
  52. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11555062>
  53. Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care

- facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 444-51. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15743287>
54. Rothberg MB, Bellantonio S, Rose DN. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy. *Ann Intern Med* 2003; 139: 321-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12965940> - Full text at [http://www.annals.org/cgi/reprint/139/5\\_Part\\_1/321.pdf](http://www.annals.org/cgi/reprint/139/5_Part_1/321.pdf)
55. Sander B, Gyldmark M, Hayden FG, Morris J, Mueller E, Bergemann R. Influenza treatment with neuraminidase inhibitors Cost-effectiveness and cost-utility in healthy adults in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 2005; 6: 244-52. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15875227>
56. Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 931-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16220098>
57. Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza : a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004; 64: 2031-46. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15341496>
58. Shijubo N, Yamada G, Takahashi M, Tokunoh T, Suzuki T, Abe S. Experience with oseltamivir in the control of nursing home influenza A outbreak. *Intern Med* 2002; 41: 366-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12058885>
59. Snell P, Dave N, Wilson K, et al. Lack of effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of oral oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 598-601. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15842560>
60. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003; 168: 49-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12515786> - Full text at <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/1/49>
61. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3234-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9835519> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/12/3234?pmid=9835519>
62. Takahashi K, Furuta Y, Fukuda Y, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 and oseltamivir against influenza virus. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14: 235-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14694986>
63. Tamiflu (package insert). Gilead Sciences, Foster City, 2005. Accessed on 8 January 2005 from <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>
64. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10697061> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/8/1016>
65. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13849-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12368467> - Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849>
66. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15709056>
67. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176912> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/285/6/748>

68. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11224828>
69. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-85. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192482> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/353/13/1374>
70. Woodhead M, Lavanchy D, Johnston S, Colman P, Fleming D. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 604-10. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11220989>
71. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>
72. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16028136>

# Zanamivir

[Bernd Sebastian Kamps](#) i [Christian Hoffmann](#)

Prevod: Dimitrije Ponomarov

([Zelene veze](#): Besplatni članci koji sadrže celovit tekst)

## Uvod

Zanamivir je prašak za oralnu inhalaciju koji je za lečenje trenutno odobren u 19 zemalja, a u dve za profilaksu influence A i B. Zanamivir je kompetitivni inhibitor glikoproteina neuraminidase, koja je bitna u infektivnom ciklusu virusa influence. Ona veoma podseća na sijalnu kiselinu, prirodni supstrat za neuraminidazu ([Varghese 1992](#), [Varghese 1995](#)).

Zanamivir se unosi inhalacijom, što prouzrokuje direktno dospevanje leka u respiratorni trakt, gde je izračunato da je koncentracija preko 1 000 puta viša od IC<sub>50</sub> za neuraminidazu. Inhibitorni efekat počinje posle 10 sekundi.

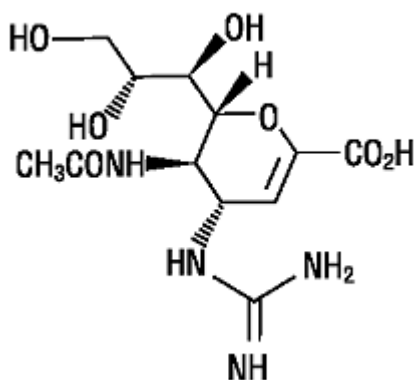
Kada se sumnja na sistemsku infekciju influencom – kako je nedavno pretpostavljeno na osnovu nekih izveštaja o ptičjem H5N1 gripu među ljudima ([de Jong 2005](#)) -zanamivir možda nije podesan lek.

Tokom poslednjih nekoliko godina desilo se nekoliko stvari koje su uticale na promenamu informacije za propisivanje zanamivira, koja sada sadrži upozorenje o bronhospazmu, dispnoji, osipu, urtikariji i reakcijama alergijskog tipa, uključujući edem lica i orofarinksa. Međutim, osim ovih retkih epizoda, lek ima dobar bezbednosni profil ako se rano uključi u terapiju ([Hayden 1997](#)).

Istovremena primena oralno inhaliranog zanamivira sa inaktiviranom trovalentnom vakcinom protiv influence izgleda da ne utiče nepovoljno na produkciju antihemaglutininskih antitela ([Webster 1999](#)); odgovor zaštitnim antitelima razvija se u roku od 12 dana ([Cox 2001](#)).

## Sastav

Hemijski naziv zanamivira je 5-(acetilamino)-4-[(aminoiminometil)-amino]-2,6-anhidro-3,4,5- trideoksi-D-glicero-D-galakto-non-2-enonska kiselina. On ima sledeću strukturnu formulu:



## Farmakokinetika

Podaci o oralno inhaliranom zanamiviru ukazuju da 10-20% aktivne supstancije dospeva u pluća. Ostatak se deponuje u orofarinksu a približno 4 do 17% udahnute doze se sistemski apsorbira. Vršna serumska koncentracija postiže se u roku od 1 do 2 sata posle doze od 10 mg. Vezivanje za proteine plazme je ograničeno (<10%). Zanamivir se izlučuje urinom nepromenjen, a ekskrecija pojedinačne doze potpuna je u roku od 24 sata ([Cass 1999b](#)). Serumski poluživot zanamivira posle unosa oralnom inhalacijom je između 2,5 i 5,1 sata.

Ispitivanja su pokazala da se intravenski dat zanamivir distribuira u respiratornu sluznicu i da štiti od infekcije i oboljenja nakon eksperimentalne inokulacije humanim virusom influenza A ([Calfee 1999](#)).

## Toksičnost

Zanamivir ima dobar bezbednosni profil i ukupni rizik da se pojavi bilo kakav nepovoljan respiratorni događaj je nizak ([Loughlin 2002](#)). Rezultati in vitro i in vivo studija na životinjama sugerišu da zanamivir ima nisku akutnu toksičnost i da nema značajnu sistemsku toksičnost ili nadražljivost za respiratorni trakt pri plazmatskim ekspozicijama preko 100 puta višim od očekivanih u kliničkoj primeni ([Freund 1999](#)).

Očekivano doziranje zanamivira obično nema neželjeni efekat na funkciju pluća kod pacijenata sa respiratornim poremećajima. Međutim, kod nekih pacijenata, posle primene zanamivira, zabeleženi su bronhospazam i pad funkcije pluća (FEV<sub>1</sub> ili vršni ekspirijumski protok). U većini slučajeva ovi pacijenti imali su prateći pulmološki poremećaj, kao što su astma ili hronična opstruktivna bolest pluća. Zbog rizika od ozbiljnih neželjenih efekata, zanamivir se generalno ne preporučuje u lečenju pacijenata sa pratećim oboljenjem disajnih puteva. Zanamivir takođe treba obustaviti kod pacijenata koji razvijaju bronhospazam ili koji imaju pad disajne funkcije. Ako su simptomi ozbiljni, može biti potrebno hitno lečenje i hospitalizacija.

Alergijske reakcije, uključujući edem orofarinksa i ozbiljne osipe kože, mogu se retko javiti tokom lečenja zanamivrom. U takvim slučajevima treba obustaviti lek i otpočeti odgovarajuće lečenje.

Učestalost drugih neželjenih dejstava, prema izveštajima, skoro je identična i u lečenim i u placebo grupama: proliv, mučnina, vrtoglavica, glavobolja, ređe su se sa podjednakom učestalošću javljale nelagodnost, bol u trbuhu i urtikarija što se moglo pripisati inhalaciji laktoze kao vehikuluma. Najčešći laboratorijski poremećaji u studijama lečenja u fazi 3 bili su povišeni enzimi jetre i CPK, limfopenija i neutropenija. Oni su prijavljeni u sličnom postotku i kod osoba sa akutnim oboljenjem nalik na influencu koje su primale zanamivir i laktozni vehikul kao placebo ([Relenza 2003](#)).

Međutim, kod dece uzrasta 5 do 12 godina, nazalni znaci i simptomi (zanamivir 20%, placebo 9%), kašalj (zanamivir 16%, placebo 8%) i neprijatnost i bol u grlu/tonzilama (zanamivir 11%, placebo 6%) prijavljivani su mnogo češće za zanamivir nego za placebo. U subpopulaciji sa hroničnim respiratornim oboljenjima, zbivanja u donjim disajnim putevima (opisana kao astma, kašalj ili virusna respiratorna infekcija koja je mogla da uključuje i simptome slične influenci) prijavilo je 7 od 7 pacijenata iz grupe koja je primala zanamivir i 5 od 12 iz grupe koja je primala placebo.

U periodu posle odobrenja primene zanamivira identifikovana su sledeća neželjena dejstva, ali nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu vezu sa izlaganjem zanamiviru ([Relenza 2003](#)):

- alergijske reakcije ili reakcije slične alergijskim, uključujući i edem orofarinksa,
- aritmije, sinkopa,
- konvulzije,
- bronhospazam, dispnoja.

Zanamivir nije ispitivan kod trudnica. U ispitivanjima na životinjama, nije dokazano da zanamivir izaziva defekte ploda ili druge probleme.

Kod pacova se zanamivir izlučuje mlekom, ali nije ispitivan kod dojilja, pa nema informacija o mogućem izlučivanju zanamivira u ljudskom mleku.

## Efikasnost

Inhalirani zanamivir smanjuje medijanu vremena potrebnog za olakšanje glavnih simptoma influence za 2.5 dana ako se uzme u prvih 48 sati od pojave simptoma. Ta prednost izgleda da je posebno naglašena kod teško obolelih i kod osoba  $\geq 50$  godina života sa propratnim oboljenjima ili kod osoba za koje se smatra da su pod povišenim rizikom. Pacijenti sa nižom temperaturom ili manje teškim simptomima izgleda da imaju manje koristi od lečenja zanamivirom.

Kada se primenjuje u profilaksi, zanamivir značajno redukuje broj porodica sa novim slučajevima influence u poređenju sa placebom i prevenira nove slučajeve influence u ustanovama za produženu negu.

## Lečenje

Prvo kliničko iskustvo sa zanamivirom odnosilo se na pacijente iz različitih randomizovanih dvostruko slepih studija u 38 centara u Severnoj Americi i 32 centra u Evropi tokom 1994–1995. godine. Ove studije pokazale su skraćenje za jedan dan u vremenu potrebnom za olakšavanje simptoma kod lečenih bolesnika (4 prema 5 dana) ([Hayden 1997](#)). Još veća korist od lečenja (3 dana) zapažena je kod pacijenata koji su u početku imali teške simptome ([Monto 1999](#)). Skraćenje tegoba za tri dana uočeno je i kod pacijenata starijih od 50 godina, u poređenju sa skraćenjem od 1 dana kod pacijenata mlađih od 50 godina. Kod pacijenata "visokog rizika" bio je dobitak u lečenju od 2.5 dana ([Monto 1999](#)). Uz to, dokazano je da je zanamivir efikasan kod pacijenata sa rizikom od razvoja komplikacija vezanih za influence, kao što su oni stari 65 i više godina i oni koji imaju i prateće hronično oboljenje kao što je astma, hronična opstruktivska bolest pluća, kardiovaskulna oboljenja, dijabetes i smanjen imunitet ([Lalezari 2001](#)).

Infekcije virusom influence mogu dovesti do komplikacija na respiratornom traktu koje prouzrokuju antibiotsko lečenje. Meta-analiza 7 kliničkih ispitivanja pokazala je da je 17% primalaca placeba razvilo neki respiratorni poremećaj koji je doveo do primene antibiotika, uglavnom zbog akutnog bronhitisa ili akutnog sinusitisa, dok je među pacijentima lečenim zanamivirom incidencija respiratornih zbivanja koja su zahtevala primenu antibiotika bila 11% ([Kaiser 2000b](#)). Međutim, ovi nalazi nisu ostali neosporeni. U uslovima vođenja zdravstvenog zbrinjavanja velikog broja pacijenata (>2 300 lečenih pacijenata), nađeni su slični obrasci komplikacija influence i kod pacijenata lečenih zanamivirom i kod onih koji nisu lečeni ([Cole 2002](#)).

## Profilaksa

Nizom randomizovanih studija dokazana je efikasnost zanamivira u prevenciji influence. U jednoj studiji sa zdravim odraslim ispitanicima davano je 10 mg leka jednom dnevno ili placebo putem oralne inhalacije na početku izbijanja influence. Profilaksa je trajala 4 sedmice. Zanamivir je bio efikasan 67% u prevenciji klinički manifestne influence (6% [34/554] klinički manifestnih slučajeva influence u placebo grupi prema 2% [11/553] u grupi koja je primala zanamivir) i 84% u prevenciji oboljenja sa febrilnošću ([Monto 1999b](#)).

Druga klinička studija obuhvatila je porodice sa dva do pet članova i najmanje jednim detetom koje je bilo staro 5 i više godina. Čim bi se oboljenje slično influenci razvilo kod jednog člana porodice, svim članovima se uključivao ili zanamivir (10 mg inhalirano dnevno tokom 10 dana) ili placebo. Među porodicama koje su primale zanamivir, 4% je imalo bar jedan nov slučaj influence, u poređenju sa 19% u grupi koja je primala placebo. Medijana trajanja simptoma bila je 2,5 dana kraća u grupi koja je primala zanamivir nego u placebo grupi (5,0 prema 7,5 dana) ([Hayden 2000](#)). Slična redukcija rizika dokazana je u jednoj studiji gde je zanamivir uključivan posle bliskog kontakta sa indeksnim slučajem oboljenja sličnog influenci ([Kaiser 2000](#)).

U jednoj studiji sa inhaliranim zanamivirom u prevenciji influence u porodicama, 4% domaćinstava koja su primala zanamivir u odnosu na 19% placebo domaćinstava imalo je bar jedan kontakt koji je razvio simptomatsku, laboratorijski potvrđenu influence (81% zaštitne efikasnosti). Zaštitna efikasnost bila je slično visoka i za pojedince (82%) i protiv oba tipa influence, A i B (78%, odnosno 85%, za domaćinstva) ([Monto 2002](#)).

### **Deca**

U jednoj studiji sa decom uzrasta 5 do 12 godina, zanamivir je smanjio medijanu vremena do olakšanja simptoma za 1.25 dana u poređenju sa placebom. Pacijenti lečeni zanamivirom vratili su se normalnim aktivnostima značajno brže i uzimali su značajno manje simptomatskih lekova od pacijenata koji su primali placebo ([Hedrick 2000](#)).

Zanamivir je stoga bezbedan kod dece – ako mogu da ga uzimaju. Deca, naročito ona ispod 8 godina starosti, obično nisu u stanju da pravilno koriste sistem za inhalaciju zanamivira (ne stvaraju merljiv inspirijumski protok kroz diskhaler ili imaju vršne inspirijumske protoke ispod 60 l/min, što se smatra optimalnim za uređaj). Pošto je nepostojanje merljivog protoka povezano sa neadekvatnim ili prosto nemerljivim serumskim koncentracijama, onaj ko propisuje zanamivir treba pažljivo da proceni sposobnost malog deteta da koristi inhalator. Kada se zanamivir propisuje deci, treba ga primenjivati samo pod nadzorom odraslih i obratiti pažnju na pravilnu upotrebu inhalatora ([Relenza 2003](#)).

### **Posebne situacije**

Posebne okolnosti u kojima je primenjivan zanamivir su akutna limfoblastna leukemija ([Maeda 2002](#)) i transplantacija alogene stem-ćelije ([Johny 2002](#)). Druga studija nije utvrdila nikakvu toksičnost koja bi se mogla pripisati zanamiviru i ustanovila je brzo razrešenje simptoma influence. Kod ovih pacijenata nije bilo smrtnosti usled influence.

### **Sojevi ptičjeg gripa**

U jednom istraživanju izvedenom na miševima 2000. godine, dokazano je da je zanamivir efikasan u lečenju virusa ptičjeg gripa H9N1, H6N1 i H5N1 koji se mogu prenositi na sisare ([Leneva 2001](#)).

### **Rezistencija**

Rezistencija se retko razvija. Do danas nije izolovan nijedan virus rezistentan na zanamivir iz imunokompetentnih osoba posle lečenja. Osim toga, svi do danas in vitro selektovani sojevi rezistentni na zanamivir imaju smanjenu vijabilnost. Poznate mutacije vezane za rezistenciju specifične su kako za podtip virusa influence, tako i za lek ([McKimm-Breschkin 2003](#)).

Postoje dokazi za različite obrasce osetljivosti i unakrsne rezistencije između inhibitora neuraminidaze ([Mishin 2005](#), [Yen 2005](#)), ali u kliničkoj praksi nijedna studija do sada nije procenjivala rizik pojave unakrsne rezistencije.

## Interakcije sa lekovima

Zanamivir se primenjuje putem inhalacije a niski nivo apsorpcije leka dovodi do niskih serumskih koncentracija i skromne sistemske izloženosti zanamiviru posle inhalacije. Ne metabolize se, a potencijal za klinički relevantne interakcije sa drugim lekovima je nizak ([Cass 1999b](#)). Zanamivir nije supstrat, niti utiče na izoenzime citohroma P450 (CYP) – CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1 i 3A4 – u mikrosomima ljudske jetre ([Relenza 2003](#)). Nema teorijske osnove za očekivanje metaboličkih interakcija između zanamivira i drugih istovremeno uključenih supstancija ([Daniel 1999](#)).

## Preporuke za primenu

- Indikovano je u lečenju nekomplikovanog akutnog oboljenja izazvanog virusima influence A i B kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (EU: 12 godina i stariji, SAD: 7 godina i stariji) koji imaju simptome najviše dva dana.
- Ne preporučuje se u lečenju bolesnika sa pratećim oboljenjem disajnih puteva (kao što je astma ili hronična opstruktivna bolest pluća).

Zanamivir (Relenza®) se unosi inhalacijom zbog svoje niske oralne bioraspoloživosti. Svaki (Relenza®) Rotadisk sadrži 4 blistera od dvostruke folije a svaki sadrži 5 mg zanamivira (plus 20 mg laktoze koja sadrži proteine mleka). Sadržaj blistera se udiše pomoću plastičnog uređaja nazvanog „Diskhaler“. U njemu blister biva probijen i zanamivir se raspršuje u struji vazduha kada pacijent udahne kroz usnik. Količina leka dopremljenog u respiratorne puteve zavisi od faktora vezanih za pacijenta, kao što je npr. inspirijumski protok.

Pacijente treba poučiti primeni sistema za uzimanje leka a instrukcija treba da uključuje i demonstraciju – što može biti teško u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Kada se propisuje deci, zanamivir treba da se koristi pod nadzorom i instrukcijom odraslih.

Postojala je sumnja u sposobnost starijih osoba da koriste uređaj za inhalaciju zanamivira. Studija sa 73 pacijenta (dobi 71 do 99 godina) iz odeljenja za akutnu negu starih u jednoj velikoj opštoj bolnici ustanovila je da većina starih nije mogla da koristi inhalator i da je malo verovatno da će terapija influence zanamivirom kod starih biti delotvorna ([Diggory 2001](#)).

## Doziranje

Preporučena doza zanamivira u lečenju influence kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika starosti 7 godina i više je 10 mg dvaput dnevno (tj. dvaput dnevno dve uzastopne inhalacije po jednog blistera od 5 mg) tokom 5 dana.

Prvog dana lečenja treba uzeti dve doze sa najmanjim razmakom od 2 sata. Sledećih dana doze treba uzimati na svakih 12 sati.

Za pacijente sa bubrežnim poremećajima nije potrebno prilagođavati dozu ([Cass 1999a](#)). Pacijenti sa narušenom funkcijom pluća treba uvek da imaju na raspolaganju bronhodilatator koji brzo deluje i treba da prekinu uzimanje zanamivira ako se jave tegobe sa disanjem.

## Rezime

**Zaštićeni naziv:** Relenza®

**Klasa leka:** Inhibitor neuraminidase.

**Proizvođač:** GlaxoSmithKline.

**Indikacije:** Zanamivir je indikovano u lečenju nekomplikovanog akutnog oboljenja izazvanog virusima influence A i B kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (EU:12 godina i stariji; SAD: 7 godina i stariji) koji imaju simptome ne duže od dva dana.

**Standardna doza za lečenje:** 10 mg dvaput dnevno (tj. dvaput dnevno po 2 uzastopne inhalacije jednog blistera od 5 mg) tokom 5 dana.

**Standardna doza za profilaksu:** u većini zemalja zanamivir nije odobren za profilaksu.

**Farmakokinetika:** 10 do 20% aktivne supstancije dospeva u pluća, ostatak se deponuje u orofarinksu. Sistemski se apsorbuje 4-17% udahnute doze. Vršne koncentracije u serumu dostižu se za 1 do 2 sata. Vezivanje za proteine plazme je ograničeno (<10%). Izlučivanje neizmenjenog leka vrši se putem bubrega. Serumski poluživot posle unosa oralnom inhalacijom je 2,5 do 5,1 sata.

**Upozorenje:** Ne preporučuje se za lečenje pacijenata sa pratećim oboljenjem disajnih puteva (kao što je astma ili hronična opstruktivna bolest pluća).

**Interakcije:** Na osnovu in vitro ispitivanja ne predviđaju se značajne farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima.

**Neželjena dejstva:** Ima dobar bezbednosni profil i ukupni rizik za bilo kakvo respiratorno zbivanje je nizak.

**Informacije za pacijente:** Nije dokazano da primena zanamivira u lečenju influence smanjuje rizik transmisije na druge osobe.

Postoji rizik bronhospazma, posebno u uslovima postojećeg oboljenja disajnih puteva, i pacijenti treba da obustave primenu zanamivira i kontaktiraju svog lekara ako dođe do pogoršanja respiratornih simptoma tokom lečenja (kao npr. sviranje u grudima, nedostatak vazduha ili drugi simptomi bronhospazma). Pacijenti sa astmom ili hroničnom opstruktivnom bolešću pluća treba da budu svesni rizika i da imaju pri ruci bronhodilatator koji brzo deluje.

Oni koji uzimaju inhalacijske bronhodilatatore u isto vreme kad i zanamivir treba posavetovati da pre primene zanamivira uzmu bronhodilatator.

Držati na 25°C; dozvoljena odstupanja između 15° i 30°C.

## Internet izvori:

SAD: <http://influenzareport.com/link.php?id=5>

## Literatura

1. Calfee DP, Peng AW, Cass LM, Lobo M, Hayden FG. Safety and efficacy of intravenous zanamivir in preventing experimental human influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1616-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10390212> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/43/7/1616>
2. Cass LM, Efthymiopoulos C, Marsh J, Bye A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of intravenous zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999a; 36: Suppl 1:13-9 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429836>
3. Cass LM, Efthymiopoulos C, Bye A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999b; 36: Suppl 1:1-11 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429835>
4. Cole JA, Loughlin JE, Ajene AN, Rosenberg DM, Cook SE, Walker AM. The effect of zanamivir treatment on influenza complications: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2002; 24: 1824-39. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12501877>
5. Cox RJ, Mykkeltvedt E, Sjursen H, Haaheim LR. The effect of zanamivir treatment on the early immune response to influenza vaccination. *Vaccine* 2001; 19: 4743-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11535325>
6. Daniel MJ, Barnett JM, Pearson BA. The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: Suppl 1:41-50 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429839>

7. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-91. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15716562> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/7/686>
8. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11238150> - Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7286/577>
9. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21: 267-81. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10514019>
10. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-43. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/341/18/1336>
11. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/18/1282>
12. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/343/18/1282>
13. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9302301> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/13/874>
14. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10819336>
15. Johny AA, Clark A, Price N, Carrington D, Oakhill A, Marks DI. The use of zanamivir to treat influenza A and B infection after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 113-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11850704>
16. Kaiser L, Henry D, Flack NP, Keene O, Hayden FG. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 587-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=10722450> - Full t. at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v30n3/990655/990655.html>
17. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000b; 160: 3234-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11088083> - Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/160/21/3234>
18. Lalezari J, Champion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2001; 161: 212-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176734> - Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/161/2/212>
19. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1216-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11257037> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/45/4/1216>

20. Loughlin JE, Alfredson TD, Ajene AN, et al. Risk for respiratory events in a cohort of patients receiving inhaled zanamivir: a retrospective study. *Clin Ther* 2002; 24: 1786-99. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12501874>
21. Macdonald L. New influenza drugs zanamivir (Relenza) and oseltamivir (Tamiflu): unexpected serious reactions. *CMAJ* 2000; 163: 879-81, 883-5. <http://InfluenzaReport.com/link.php?id=3>
22. Maeda M, Fukunaga Y, Asano T, Migita M, Ueda T, Hayakawa J. Zanamivir is an effective treatment for influenza in children undergoing therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 632-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12238587>
23. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12821478> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264>
24. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16251290>
25. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002; 186: 1582-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12447733> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v186n11/020679/020679.html>
26. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999b; 282: 31-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10404908> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/282/1/31>
27. Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: Suppl : 23-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10877459> - Full text at [http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/44/suppl\\_2/23](http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/44/suppl_2/23)
28. Relenza (zanamivir for inhalation). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2003 (package insert). Accessed from <http://www.InfluenzaReport.com/link.php?id=5>
29. Varghese JN, McKimm-Breschkin JL, Caldwell JB, Kortt AA, Colman PM. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. *Proteins* 1992; 14: 327-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1438172>
30. Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 1995; 4: 1081-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7549872> - Full text at <http://www.proteinscience.org/cgi/content/abstract/4/6/1081>
31. Webster A, Boyce M, Edmundson S, Miller I. Coadministration of orally inhaled zanamivir with inactivated trivalent influenza vaccine does not adversely affect the production of antihaemagglutinin antibodies in the serum of healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: Suppl 1:51-8 Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10429840>
32. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>

# Rimantadin

[Bernd Sebastian Kamps](#) i [Christian Hoffmann](#)

Prevod: Dimitrije Ponomarov

([Zelene veze](#): Besplatni članci koji sadrže celovit tekst)

## Uvod

Rimantadin je inhibitor M2 jonskog kanala koji specifično inhibiše replikaciju influenza A virusa ometanjem procesa uklanjanja omotača virusa. M2 inhibitori blokiraju jonski kanal koji formira M2 protein, a pruža s jedne na drugu stranu virusne membrane ([Hay 1985](#), [Sugrue 1991](#)). Virus influence ulazi u domaćinovu ćeliju endocitozom posredovanom receptorima. Posle toga je potrebna acidifikacija endocitoznih vezikula da bi se M2 protein razdvojio od ribonukleoproteinskih kompleksa. Tek onda se partikule ribonukleoproteina importuju u jedro kroz pore jedra. Joni vodonika neophodni za acidifikaciju prolaze kroz M2 kanal. Rimantadin blokira taj kanal ([Bui 1996](#)).

Lek je efikasan protiv svih podtipova influenza A koji su ranije izazvali oboljenje kod ljudi (H1N1, H2N2 i H3N2), ali ne i protiv virusa influence B, jer je M2 protein jedinstven za viruse influence A. Rimantadin nije aktivan protiv H5N1 sojeva ptičjeg podtipa koji su nedavno izazvali oboljenje kod ljudi ([Li 2004](#)).

I u prevenciji, i u lečenju influence A, efikasnost rimantadina se može uporediti sa amantadinom, ali je potencijal za izazivanje neželjenih dejstava niži ([Stephenson 2001](#), [Jefferson 2004](#)).

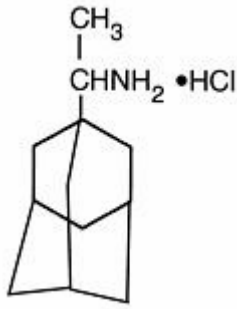
Izgleda da rimantadin ne utiče na stvaranje neutrališućih antitela na sojeve virusa influence. Međutim, u jednoj studiji je ustanovljeno značajno sniženo prisustvo IgA u sekretu nosa ([Clover 1991](#)).

Jedna nedavno objavljena studija otkrila je alarmantni porast incidencije amantadin-rezistentnih i rimantadin-rezistentnih H3N2 influenza A virusa tokom poslednje decenije. U nedavno objavljenom istraživanju, kojim se procenjivalo preko 7 000 virusa influence A dobijenih širom sveta od 1994. do 2005. godine, rezistencija na amantadin i rimantadin povećala se sa 0,4 na 12,3% ([Bright 2005](#)). Virusi prikupljeni tokom 2004. godine u Južnoj Koreji, Tajvanu, Hong Kongu i Kini pokazuju učestalost rezistencije na lekove od 15, 23, 70, odnosno 74%. Neki autori predložili su da se zabrani korišćenje amantadina i rimantadina ([Jefferson 2006](#)). Nedavno je 109 od 120 (91%) H3N2 virusa influence A izolovanih od pacijenata u SAD sadržalo izmenu aminokiseline na položaju 31 M2 proteina, što odgovara rezistenciji na amantadin i rimantadin. Na osnovu ovih rezultata je Centar za kontrolu bolesti preporučio da se ni amantadin, ni rimantadin ne koriste u lečenju ili profilaksi influence A u SAD do kraja sezone gripa 2005-2006. ([CDC 2006](#)).

U većini zemalja rimantadin se ne može dobiti.

## Struktura

Hemijski, rimantadin hidrohlorid je alfa-metiltriciklo-[3.3.1.1/3.7]dekan-1-metanamin hidrohlorid, sa molekulskom masom od 215,77 i sledećom strukturnom formulom:



## Farmakokinetika

Kod zdravih odraslih vršne koncentracije u plazmi postižu se 6 sati nakon oralnog unosa. Eliminacijski poluživot pojedinačne doze je oko 30 sati i kod odraslih ([Hayden 1985](#)), i kod dece ([Anderson 1987](#)). Nakon oralnog unosa rimantadin se u najvećoj meri metabolize u jetri i manje od 25% doze izluči se mokraćom neizmenjeno. Kod starijih osoba eliminacija je usporena, sa prosečnim vrednostima AUC i vršnim koncentracijama 20 do 30% većim nego kod zdravih odraslih osoba.

Kod hronične bolesti jetre farmakokinetika rimantadina se ne menja značajno ([Wills 1987](#)); međutim, kod bolesnika sa teškom insuficijencijom jetre AUC i poluvreme eliminacije su povećani.

Bubrežna insuficijencija povećava koncentracije metabolita rimantadina u plazmi. Hemodijaliza ne uklanja rimantadin. Zato treba smanjiti dozu rimantadina kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom bolešću. Dodatne doze na dan dijalize nisu potrebne ([Capparelli 1988](#)).

## Toksičnost

Gastrointestinalni simptomi su najčešće neželjeno dejstvo udruženo sa rimantadinom. Druga neželjena dejstva zapažena tokom kliničkih ispitivanja (sva sa učestalošću <3%) jesu mučnina, povraćanje, anoreksija, suvoća usta, kao i simptomi od strane CNS-a (nesanica, vrtoglavica, nervoza). Međutim, jedno istraživanje o bezbednosti i efikasnosti profilaktičke dugotrajne primene u domovima za negu nije pokazalo statistički značajne razlike u učestalosti simptoma od strane gastrointestinalnog trakta ili centralnog nervnog sistema između grupe lečenih i onih koji su primali placebo ([Monto 1995](#)).

Manje česta neželjena dejstva (0,3 do 1%) bili su proliv, dispepsija, poremećaj koncentracije, ataksija, somnolencija, agitiranost, depresija, osip, zujanje u ušima i dispnoja.

Retko se mogu razviti konvulzije kod pacijenata sa anamnezom o ranijim konvulzijama, a koji ne primaju antikonvulzivne lekove. U takvim slučajevima rimantadin treba obustaviti.

Generalno, simptomi se brzo povlače po prekidu lečenja.

Bezbednost i farmakokinetika rimantadina kod insuficijencije bubrega i jetre određivane su samo posle primene pojedinačne doze, a zbog potencijala za akumulaciju rimantadina i njegovih metabolita u plazmi treba ispoljiti opreznost kod lečenja takvih pacijenata.

Kod trudnica nisu sprovedene dobro kontrolisane studije radi procene bezbednosti rimantadina. Stoga preporučujemo da se rimantadin ne propisuje trudnicama. Isto tako, rimantadin ne treba ordinirati dojiljama zbog neželjenih dejstava zapaženih kod potomstva pacova tretiranih rimantadinom tokom perioda dojenja.

Komparativne studije ukazuju da se rimantadin bolje toleriše nego amantadin u ekvivalentnim dozama ([Jefferson 2004](#)). U direktnom poređenju profilaktičke primene amantadina i rimantadina zbog neželjenih dejstava od strane centralnog nervnog sistema iz studije se povuklo više pacijenata koji su dobijali amantadin (13%) nego onih koji su dobijali rimantadin (6%) ([Dolin 1982](#)).

## Efikasnost

Rimantadin nije delotvoran protiv sojeva podtipa ptičjeg gripa H5N1 koji su nedavno izazvali oboljenje kod ljudi ([Li 2004](#)). On može biti efikasan u prevenciji i lečenju infekcije virusom influence A kod „klasičnih“ humanih sojeva (H1N1, H2N2 i H3N2), Efikasnost rimantadina može se uporediti sa amantadinom. U jednom Kohranovom pregledu tri studije kontrolisane placebom o profilaktičkom efektu rimantadina utvrđeno je da je rimantadin imao samo umeren efekat na slučajeve influence i bolesti slične influenci ([Jefferson 2006](#)). U lečenju je rimantadin značajno skraćivao trajanje febrilnosti, ali nije imao, ili je u najboljem slučaju imao umereno dejstvo na oslobađanje virusa influence A iz nosa. Niska efikasnost rimantadina, uz relativno visoku stopu neželjenih dejstava, navela je autore da zaključe da upotrebu oba leka koja blokiraju M2 jonski kanal, rimantadina i amantadina, treba zabraniti kod sezonske i pandemijske influence ([Jefferson 2006](#)) (takođe videti preporuku CDC u Uvodu).

## Lečenje

U ranim istraživanjima koja su obuhvatala pacijente sa nekomplikovanom infekcijom H3N2 podtipom virusa influence A, lečenje rimantadinom (200 mg/dan tokom 5 dana) bilo je udruženo sa značajnim smanjenjem titra virusa u sekretu nosa, maksimalne temperature, vremena do normalizacije temperature (prosečno, 37 sati kraće) i sistemskih simptoma u poređenju sa placebom ([Hayden 1986](#)). Izgleda da je rimantadin relativno bezbedan čak i kod vakcinisanih starih osoba koje žive u domovima za negu ([Monto 1995](#)). U ovoj populaciji preporučuje se redukcija doze na 100 mg/dan. Kod eksperimentalno inficiranih odraslih rimantadin nije imao efekta na prohodnost nosa, mukocilijarni klirens, nazalne znake, niti na simptome i znake otoloških komplikacija ([Doyle 1998](#)).

## Profilaksa

Izveštaji o efikasnosti iz studija profilakse značajno se razlikuju. U jednoj reviji kliničkih studija nađeno je da je rimantadin imao efikasnost 64% u prevenciji, a značajno je skraćivao i trajanje febrilnosti za 1,27 dana ([Demicheli 2000](#)). Rimantadin može biti efikasan i kod dece ([Clover 1986](#), [Crawford 1988](#)).

## Rezistencija

Tačkaste mutacije M gena koje dovode do izmene aminokiselina u M2 proteinu mogu izazvati rezistenciju visokog stepena na rimantadin. Mutanti su jednako virulentni i pokazalo se da se jednako prenose kao divlji tip virusa i izazivaju tipičan grip. Takvi sojevi se mogu razviti kod trećine lečenih pacijenata, mada kod imunokompromitovanih procenat može biti i veći ([Englund 1998](#)). Virus influence A (H3N2) rezistentan na lek može se naći kod rimantadinom lečene dece i odraslih već nakon 2 dana od početka lečenja ([Hayden 1991](#)).

Prenosivost je jedan važan aspekt kada se primenjuje rimantadin. Jedna rana studija dokazala je neuspeh u prevenciji infekcije influencom usled očigledne transmisije virusnih sojeva rezistentnih na lekove. Studija je zaključila da je rimantadin neefikasan u zaštiti članova domaćinstva od infekcije virusom influence A ([Hayden 1989](#)).

Podtip H5N1 virusa ptičjeg gripa, koji je bio udružen sa oboljenjem ljudi u Istočnoj Aziji krajem 2003. i početkom 2004. godine, rezistentan je na rimantadin (asparaginski ostatak na položaju 31 M2 proteina) ([Li 2004](#)).

U poslednjoj deceniji rezistencija na amantadin i rimantadin se povećala od 04 na 12,3% ([Bright 2005](#)).

## Interakcije sa lekovima

Između rimantadina i drugih lekova nisu otkrivene klinički značajne interakcije. Izgleda da cimetidin smanjuje klirens rimantadina za 18% ([Holazo 1989](#)). Acetaminofen snižava vršnu koncentraciju i vrednost AUC rimantadina za 11%. Aspirin smanjuje vršnu koncentraciju u plazmi i AUC rimantadina za približno 10%.

## Preporuke za primenu

U EU su medicinski produkti koji sadrže rimantadin odobreni na nacionalnom nivou (za dodatnu informaciju proveriti uputstvo za propisivanje leka).

U SAD je rimantadin registrovan za profilaksu kod odraslih i dece. U lečenju je rimantadin registrovan samo za odrasle. Rimantadin (Flumadine<sup>®</sup>) postoji u obliku filmom prevučениh tableta od 100 mg i u obliku sirupa za oralnu primenu.

## Odrasli

U SAD je preporučena doza i za **profilaksu**, i za **lečenje** 100 mg dvaput dnevno.

Smanjenje doze na 100 mg dnevno preporučuje se kod pacijenata sa:

- ozbiljnom disfunkcijom jetre
- bubrežnom insuficijencijom ( $CrCl \leq 10$  ml/min)
- starih, štićenika domova za negu ([Patriarca 1984](#), [Monto 1995](#)).

Pacijenti sa bilo kojim stepenom bubrežne insuficijencije treba da se pomno nadziru, sa prilagođavanjem doze ukoliko je to neophodno.

Za lečenje, rimantadin treba uključiti u prvih 48 sati od pojave simptoma infekcije influencom A. Terapiju treba nastaviti približno sedam dana od pojave simptoma.

## Deca

U SAD je rimantadin registrovan samo za profilaktičku primenu. Deca mlađa od 10 godina treba da primaju 5 mg/kg, ali ne preko 150 mg, Deca od 10 godina i starija primaju dozu za odrasle.

## Upozorenje

Kod pacijenta sa epilepsijom sa oprezom treba prepisivati rimantadin.

## Rezime

**Registrovani naziv:** Flumadine<sup>®</sup>

**Klasa leka:** inhibitor M2

**Indikacije:** profilaksa (odrasli i deca) i lečenje (samo odrasli) infekcije izazvane virusom influence A. Lečenje se mora započeti u prvih 48 sati od pojave simptoma.

**Standardno doziranje za lečenje:** 100 mg dnevno.

Kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre, bubrežnom insuficijencijom ( $\text{CrCl} \leq 10$  ml/min) i kod starih pacijenata domova za negu preporučuje se smanjenje doze na 100 mg dnevno. Deca mlađa od 10 godina treba da primaju 5 mg/kg, ali ne više od 150 mg. Deca od 10 godina i starija primaju dozu kao odrasli.

**Standardno doziranje za profilaksu:** 100 mg.

Kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre, bubrežnom insuficijencijom ( $\text{CrCl} \leq 10$  ml/min) i kod starih pacijenata domova za negu preporučuje se smanjenje doze na 100 mg dnevno. Deca mlađa od 10 godina treba da primaju 5 mg/kg, ali ne više od 150 mg. Deca od 10 godina i starija primaju dozu kao odrasli.

**Farmakokinetika:** vršna koncentracija u plazmi dostiže se 6 sati posle oralnog unosa. Poluživot eliminacije je 30 sati. Produžena je eliminacija kod starih. U jetri se vrši ekstenzivno metabolisanje – manje od 25% se izlučuje nepromenjeno, urinom. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre i bubrega povećana je koncentracija u plazmi.

**Interakcije:** nema značajnih interakcija.

**Neželjena dejstva:** gastrointestinalni simptomi.

## Literatura

1. Anderson EL, Van Voris LP, Bartram J, Hoffman HE, Belshe RB. Pharmacokinetics of a single dose of rimantadine in young adults and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1140-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3662473> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=3662473>
2. Belshe RB, Smith MH, Hall CB, Betts R, Hay AJ. Genetic basis of resistance to rimantadine emerging during treatment of influenza virus infection. *J Virol* 1988; 62: 1508-12. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3282079>
3. Belshe RB, Burk B, Newman F, Cerruti RL, Sim IS. Resistance of influenza A virus to amantadine and rimantadine: results of one decade of surveillance. *J Infect Dis* 1989; 159: 430-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2915166>
4. Brady MT, Sears SD, Pacini DL, et al. Safety and prophylactic efficacy of low-dose rimantadine in adults during an influenza A epidemic. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1633-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2285274>
5. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366: 1175-81. Epub 2005 Sep 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16198766>
6. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *J Virol* 1996; 70: 8391-401. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8970960> - Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/reprint/70/12/8391?pmid=8970960>
7. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MS, IZard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 536-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3365917>
8. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> - Accessed 13 February 2006.
9. Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *Am J Dis Child* 1986; 140: 706-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3521258>
10. Clover RD, Waner JL, Becker L, Davis A. Effect of rimantadine on the immune response to influenza A infections. *J Med Virol* 1991; 34: 68-73. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1885945>
11. Crawford SA, Clover RD, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen P, Couch RB. Rimantadine prophylaxis in children: a follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 379-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3292997>

12. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>
13. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7050702>
14. Doyle WJ, Skoner DP, Alper CM, et al. Effect of rimantadine treatment on clinical manifestations and otologic complications in adults experimentally infected with influenza A (H1N1) virus. *J Infect Dis* 1998; 177: 1260-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9593010> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?JIDv177p1260PDF>
15. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1418-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9636873> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv26p1418PDF>
16. Hall CB, Dolin R, Gala CL, et al. Children with influenza A infection: treatment with rimantadine. *Pediatrics* 1987; 80: 275-82. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3302925>
17. Hayden FG, Minocha A, Spyker DA, Hoffman HE. Comparative single-dose pharmacokinetics of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in young and elderly adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 216-21. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3834831> - Fulltext at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=3834831>
18. Hayden FG, Monto AS. Oral rimantadine hydrochloride therapy of influenza A virus H3N2 subtype infection in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 339-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3521480>
19. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696-702. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2687687>
20. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1741-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1952841>
21. Holazo AA, Choma N, Brown SY, Lee LF, Wills RJ. Effect of cimetidine on the disposition of rimantadine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 820-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2764530> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=2764530>
22. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001169. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15266442>
23. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16443037>
24. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
25. Monto AS, Ohmit SE, Hornbuckle K, Pearce CL. Safety and efficacy of long-term use of rimantadine for prophylaxis of type A influenza in nursing homes. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2224-8. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8619572> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/reprint/39/10/2224>
26. Patriarca PA, Kater NA, Kendal AP, Bregman DJ, Smith JD, Sikes RK. Safety of prolonged administration of rimantadine hydrochloride in the prophylaxis of

- influenza A virus infections in nursing homes. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 101-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6476812>
27. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. Eur Respir J 2001; 17: 1282-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11491177> - Full text at <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282>
28. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. Virology 1991; 180: 617-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1989386>
29. Wills RJ, Belshe R, Tomlinsin D, et al. Pharmacokinetics of rimantadine hydrochloride in patients with chronic liver disease. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 449-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3665342>
30. Wintermeyer SM, Nahata MC. Rimantadine: a clinical perspective. Ann Pharmacother 1995; 29: 299-310. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7606077>

## Amantadin

[Bernd Sebastian Kamps](#) i [Christian Hoffmann](#)

Prevod: Dimitrije Ponomarov

([Zelene veze](#): Besplatni članci koji sadrže celovit tekst)

Amantadin sprečava replikaciju virusa influence A ometajući oslobađanje virusa od njegovog omotača u ćeliji. Kao i rimantadin, ovo je M2 inhibitor koji blokira jonski kanal koji formira M2 protein premošćavajući membranu virusa ([Hay 1985](#), [Sugrue 1991](#)). Virus influence ulazi u domaćinovu ćeliju pomoću endocitoze posredovane receptorom. Posle toga, neophodna je acidifikacija endocitoznih vezikula da bi se M1 protein odvojio iz ribonukleoproteinskih kompleksâ. Tek tada čestice ribonukleoproteina ulaze u jedro kroz njegove pore. Joni vodonika neophodni za acidifikaciju prolaze kroz M2 kanal. Amantadin blokira ovaj kanal ([Bui 1996](#)).

Amantadin je efikasan protiv svih podtipova influence A koji su ranije izazvali oboljenje kod ljudi (H1N1, H2N2 i H3N2), ali ne i protiv virusa influence B, jer je protein M2 jedinstven za viruse influence A. Kako u prevenciji tako i u lečenju influence A, amantadin ima sličnu efikasnost kao i rimantadin ([Stephenson 2001](#), [Jefferson 2004](#)). Komparativne studije pokazuju da su neželjeni efekti bili značajno češći kod amantadina nego kod rimantadina ([Jefferson 2004](#)). Amantadin ne deluje protiv sojeva podtipa H5N1 ptičjeg gripa koji su nedavno izazvali oboljenje kod ljudi ([Li 2004](#)). Pored influence, amantadin može biti indikovani u lečenju Parkinsonove bolesti i kod ekstrapiramidnih reakcija izazvanih lekovima. Osim toga, može biti delotvoran i kao dodatak kombinovanoj terapiji zasnovanoj na interferonu kod bolesnika sa hepatitisom C kod kojih prethodna terapija nije imala efekta ([Lim 2005](#)).

Kada se upoređi sa dnevnim troškom od 5 € za rimantadin i 7 € za oseltamivir, amantadin je daleko najjeftiniji lek za influencu A, cena po danu je od 0,50 € u nekim evropskim zemljama.

Primena amantadina je udružena sa brzim pojavom varijanti rezistentnih na lek. Rezistentni izolati influence A su genetski stabilni i potpuno prenosivi, a patogeni potencijal se može uporediti sa onim kod izolata divljeg tipa virusa. Kod imunokompromitovanih bolesnika rezistentni virus može da se oslobađa tokom dužih perioda ([Boivin 2002](#)). Prema studiji koja je procenjivala preko 7 000 uzoraka virusa influence A dobijenih od 1994. do 2005. godine, rezistencija na amantadin i rimantadin porasla je u svetu od 0,4 na 12,3% ([Bright 2005](#)). Uzorci virusa prikupljeni 2004. godine u Južnoj Koreji, Tajvanu, Hong Kongu i Kini pokazali su učestalost rezistencije na lek od 15, odnosno 23, 70 i 74%. Neki autori su predložili da se primena amantadina i rimantadina prosto ne dopusti ([Jefferson 2006](#)). Nedavno, 109 od 120 (91%) virusa influence A H3N2 izolovanih od bolesnika u SAD imalo je zamenu aminokiseline na položaju 31 u M2 proteinu, što dovodi do rezistencije na amantadin i rimantadin. Na osnovu ovih rezultata Centar za kontrolu bolesti preporučio je da se ni amantadin, ni rimantadin ne koriste u lečenju ili profilaksi influence A u SAD do kraja sezone gripa 2005-2006. ([CDC 2006](#)).

## Farmakokinetika

Amantadin se dobro apsorbuje oralno i maksimalne koncentracije leka (C<sub>max</sub>) direktno su srazmerne dozi, kod doza do 200 mg/dan. Doze preko 200 mg/dan mogu da izazovu nesrazmerno povećanje C<sub>max</sub>. Kod zdravih dobrovoljaca, vršna koncentracija postizala

se posle 3 sata, a poluživot je bio 17 sati (interval: 10 do 25 sati). Amantadin se primarno izlučuje nepromenjen u urinu, glomerulskom filtracijom i tubulskom sekrecijom.

Kod osoba starijih od 60 godina klirens amantadina iz plazme je snižen, a poluživot u plazmi i koncentracija u plazmi su povišeni. Klirens je takođe smanjen kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom: poluživot eliminacije raste dvostruko do trostruko, pa i više, kada je klirens kreatinina manji od 40 ml/min i u proseku iznosi osam dana kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi.

Pošto brzina izlučivanja amantadina brzo raste kada je urin kiseo, primena lekova koji zakiseljavaju mokraću može ubrzati eliminaciju leka iz tela.

## Toksičnost

Gastrointestinalni simptomi – posebno mučnina, ali i povraćanje, dijareja, konstipacija i gubitak apetita – predstavljaju glavna neželjena dejstva. Uz to, amantadin ima širok spektar toksičnosti što se delom može pripisati antiholinergičkim efektima leka, a neki reverzibilni efekti na CNS mogu se javiti tokom petodnevnog tretmana kod značajnog broja bolesnika ([van Voris 1981](#)). Pošto je pojava neželjenih dejstava zavisna od doze, oni su posebno učestali kod starijih i onih sa poremećenom bubrežnom funkcijom. Neželjeni efekti počinju u prva dva dana od početka primene leka, a obično brzo nestaju po prestanku lečenja.

Toksičnost za CNS ispoljava se kao vrtoglavica, nervoza i nesanica. U istraživanju kod četvoronedeljne profilakse, ovi simptomi su se javili kod čak 33% mladih ispitanika ([Bryson 1980](#)). Uočena je i smanjena sposobnost zadržavanja pažnje kod zadataka koji su zahtevali produženu pažnju. Druga neželjena dejstva na CNS obuhvataju agitaciju, otežanu koncentraciju, nesanicu i snižen prag za konvulzije. U direktnom poređenju profilaktičke primene amantadina i rimantadina, više pacijenata koji su primali amantadin (13% u odnosu na 6% onih koji su primali rimantadin) povuklo se iz studije zbog neželjenih dejstava na CNS ([Dolin 1982](#)).

Ređe (učestalost 1-5%) prijavljivana neželjena dejstva su depresija, anksioznost i razdražljivost, halucinacije, zbunjenost, anoreksija, suvoća usta, konstipacija, ataksija, livedo reticularis, periferni edemi, ortostatska hipotenzija, glavobolja, somnolencija, poremećaji sanjanja, agitiranost, suvoća nosa, proliv i zamor ([Symmetrel 2003](#)).

Prijavljeni su smrtni slučajevi kod predoziranja amantadina. Najniža prijavljena akutna letalna doza bila je 1 gram. U prošlosti su neki pacijenti pokušali samoubistvo predoziranjem amantadina. Kao rezultat toga preporučeno je da se propisuje minimalna količina leka ([Symmetrel 2003](#)).

Akutna toksičnost može se pripisati antiholinergičkim dejstvima amantadina. Prekomerna doza je prouzrokovala toksičnost za srce, disanje, bubrege i centralni nervni sistem. Ne postoji specifični antidot. Za više podataka pogledati informaciju za propisivanje ([Symmetrel 2003](#)).

## Efikasnost

U Cochraneovoj reviji 15 kliničkih ispitivanja sa placebo kontrolom profilaktičkog dejstva amantadina, amantadin je prevenirao 61% slučaj influence i 25% slučajeva oboljenja sličnog influenci, ali nije imao dejstva na asimptomne slučajeve ([Jefferson 2006](#)). U lečenju je značajno skratio trajanje febrilnosti (za 0,99 dana), ali nije imao efekta na oslobađanje virusa influence A iz nosa. Niska efikasnost amantadina, uz relativno visoku stopu neželjenih dejstava, navela je autore na zaključak da primenu amantadina treba

obeshrabriti kod sezonske i pandemijske influence ([Jefferson 2006](#)) (videti i preporuku CDC u Uvodu).

## Rezistencija

Tačkaste mutacije M gena dovode do zamena aminokiselina u transmembranskom regionu M2 proteina i mogu dovesti do visoke rezistencije na amantadin. Poznato je da su involvirane aminokiseline na pet pozicija: 26, 27, 30, 31 i 34 ([Holsinger 1994](#)). Primena amantadina u lečenju bila je udružena sa brзом pojavom rezistentnih virusa sposobnih za transmisiju, što je kompromitovalo njegov potencijal u profilaksi, kao i efikasnost u lečenju ([Fleming 2003](#)). Mutanti su jednako virulentni i prenosivi kao i virus divljeg tipa. Na ptičjem modelu oni su bili i genetski stabilni, ne vraćajući se u divlji tip posle nekoliko pasaža na pticama ([Bean 1989](#)). Ovi rezultati upućuju da rezistentni mutanti mogu imati potencijal da ugroze efikasnu primenu amantadina u kontroli epidemijske influence.

## Interakcije sa lekovima

Amantadin doprinosi sedirajućem dejstvu alkohola i sedativa kao što su benzodijazepini, triciklični antidepresivi, diciklomin, neki antihistaminici, agonisti opijata i određeni antihipertenzivni lekovi. Takve kombinacije mogu izazvati nesvesticu, konfuznost, rastrojenost ili nesvesticu.

Istovremena upotreba kinina ili kinidina sa amantadinom smanjuje bubrežni klirens amantadina za oko 30% ([Gaudry 1993](#)).

Istovremeno davanje sa tioridazinom može pogoršati tremor kod starijih bolesnika obolelih od Parkinsonove bolesti.

## Priporuke za primenu

Amantadin ne sprečava kompletno imunski odgovor domaćina na infekciju influencom A ([Sears 1987](#)) – osobe koje uzimaju lek ipak mogu razviti imunski odgovor na prirodnu bolest ili vakcinaciju i mogu biti zaštićene kada se kasnije izlože antigenski srodnim virusima

### EU

U EU, indikacije za lečenje influence A razlikuju se u raznim državama članicama (tj.: indikovano za lečenje i/ili profilaksu odraslih; ili odraslih i dece; ili samo odraslih i adolescenata). Proveriti informaciju za propisivanje.

### SAD

U SAD, amantadin je indikovano u **lečenju** nekomplikovanog oboljenja respiratornog trakta izazvanog sojevima virusa influence A. Lečenje treba započeti što pre, po mogućnosti unutar 24 do 48 sati od pojave simptoma, i treba ga nastaviti 24 do 48 sati po nestanku kliničkih znakova.

Amantadin je takođe indikovano i u **profilaksi** znakova i simptoma infekcije virusom influence A kada rana vakcinacija nije izvodljiva ili kada je vakcina nedostupna ili kontraindikovana. Profilaktičko doziranje treba započeti u očekivanju izbijanja influence A i pre ili posle kontakta sa osobama sa oboljenjem respiratornog trakta izazvanim virusom influence A.

Uzimanje amantadina treba nastaviti bar 10 dana posle poznate ekspozicije. Kada se profilaksa otpočne inaktivisanom vakcinom protiv influence A, primenu amantadina treba otpočeti 2 do 4 sedmice pošto je data vakcina, tj. pošto se razvije zaštitni odgovor antitela. Kada je inaktivisana vakcina protiv virusa A nedostupna ili kontraindikovana,

amantadin treba primenjivati čitavim tokom poznate influenza A infekcije u zajednici, zbog ponavljane i nepoznate ekspozicije.

**Dnevna doza** amantadina kod odraslih je 200 mg; jednom dnevno uzima se dve tablete od 100 mg ili četiri kašičice sirupa. Dnevna doza može se podeliti: dvaput dnevno po 1 tableta od 100 mg. Ovako podeljena dnevna doza može redukovati neželjena dejstva na centralni nervni sistema ako se ona pojave prilikom jednokratne primene leka. Kod osoba od 65 godina i starijih, dnevna doza amantadina je 100 mg. Niska doza amantadina (100 mg/dan) smanjuje toksičnost i može održati profilaktičku efikasnost kakva je kod doze od 200 mg/dan ([Sears 1987](#)). U jednoj studiji sa ekperimentalnom provokacijom na 78 ispitanika, kod kojih je korišćena doza od 50 mg, 100 mg i 200 mg/dan, nije bilo značajne razlike među grupama u obolevanju od influence i oslobađanju virusa ([Reuman 1989](#)).

Kod starijih bolesnika smeštenih u ustanove za negu, izgleda da je delotvorno individualno doziranje amantadina, zasnovano na pacijentovom klirensu kreatinina, čime se smanjuju neželjene reakcije ([Kolbe 2003](#)).

Kod **pedijatrijskih bolesnika** treba izračunati niže ukupne dnevne doze, na osnovu 4,4 do 8,8 mg/kg/dan (2-4 mg/lb/dan). Međutim, sa relativno niskom efikasnošću amantadina, a visokim rizikom od pojave gastrointestinalnih i centralnih neželjenih dejstava, autori ne preporučuju primenu amantadina kod dece.

## Upozorenja

Amantadin je kontraindikovano kod teških poremećaja rada bubrega i kod bolesnika sa epilepsijom. Uz to, treba ga oprezno primenjivati kod starijih pacijenata (narušena bubrežna funkcija?).

Može izazvati midrijazu i stoga ga ne treba davati pacijentima sa nelečenim angularnim glaukomom.

Bezbednost amantadina kod trudnica nije utvrđena.

Dozu amantadina treba pažljivo prilagođavati pacijentima sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, perifernim edemima ili ortostatskom hipotenzijom. Treba biti oprezan i kada se daje amantadin bolesnicima sa anamnezom o recidivskim ekscematoznim osipima ili kada se daje pacijentima sa psihozom ili ozbiljnom psihoneurozom koja nije kontrolisana lekovima ([Symmetrel 2003](#)).

## Rezime

Amantadin se može naći u obliku tableta ili kapsula od 100 mg i kao sirup koji sadrži 50 mg u 5 ml.

**Klasa leka:** M2 inhibitor.

**Indikacije:** lečenje i prevencija influence A.

**Doziranje:** 100 mg dnevno za lečenje i profilaksu. U profilaksi amantadin treba započeti što ranije posle ekspozicije i nastaviti bar 10 dana.

**Posebno doziranje:** osobe sa smanjenom funkcijom bubrega i stare osobe zahtevaju niže doze (ili manje učestale doze).

**Farmakokinetika:** dobra apsorpcija sa vršnom koncentracijom posle 3 sata i poluživotom od 17 sati. Izlučuje se nepromenjen u urinu, glomerulskom filtracijom i tubulskom sekrecijom. Snižen klirens kod osoba starijih od 60 godina i bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom: poluživot je produžen kada je klirens kreatinina manji od 40 mg/min. Amantadin se ne otklanja hemodijalizom.

**Kontraindikacije:** psihoza. Pacijenti sa nedovoljno lečenim epizodama epilepsije.

**Interakcije:** stimulansi centralnog nervnog sistema; kinin i kinidin; tioridazin.

**Neželjena dejstva:** simptomi od strane gastrointestinalnog trakta i CNS-a.

**Komentari/upozorenja:** kod trudnica nisu sprovedena dobro kontrolisana ispitivanja da bi se procenila bezbednost primene amantadina. Amantadin ne treba propisivati trudnicama.

Izlučuje se mlekom u malim koncentracijama. Iako nema informacija o efektima kod odojčadi, proizvođač preporučuje da se amantadin oprezno primenjuje kod dojilja.

Pacijente koji primaju amantadin, a primete dejstva na CNS ili zamućenje vida, treba upozoriti da ne voze, niti da rade u situacijama gde su važni budnost i adekvatna motorna koordinisanost.

Amantadin se drži na sobnoj temperaturi između 15 i 30°C (59 i 86°F).

## Izvori na internetu :

SAD: <http://influenzareport.com/link.php?id=6>

## Literatura

1. Bean WJ, Threlkeld SC, Webster RG. Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. J Infect Dis 1989; 159: 1050-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2723453>
2. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. Clin Infect Dis 2002; 34: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11807683> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34n5/010857/010857.html>
3. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet 2005; 366: 1175-81. Epub 2005 Sep 22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16198766>
4. Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. J Infect Dis 1980; 141: 543-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7373087>
5. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> - Accessed 13 February 2006.
6. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. Vaccine 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>
7. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 1982; 307: 580-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7050702>
8. Fleming DM. Zanamivir in the treatment of influenza. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 799-805. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12740002>
9. Gaudry SE, Sitar DS, Smyth DD, McKenzie JK, Aoki FY. Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantadine by quinine and quinidine. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 23-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=8330461>

10. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 1985; 4: 3021-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=4065098> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=4065098>
11. Holsinger LJ, Nichani D, Pinto LH, Lamb RA. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. *J Virol* 1994; 68: 1551-63. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7508997> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=7508997>
12. Jefferson T, Deeks JJ, Demicheli V, Rivetti D, Rudin M. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 0: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15266442>
13. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16443037>
14. Kolbe F, Sitar DS, Papaioannou A, Campbell G. An amantadine hydrochloride dosing program adjusted for renal function during an influenza outbreak in elderly institutionalized patients. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 119-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14506511>
15. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
16. Lim JK, Wooten D, Siegel R, Cheung RC. Amantadine in treatment of chronic hepatitis C virus infection? *J Viral Hepat* 2005; 12: 445-55. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16108758>
17. Monto AS, Gunn RA, Bandyk MG, King CL. Prevention of Russian influenza by amantadine. *JAMA* 1979; 241: 1003-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=368354>
18. Reuman PD, Bernstein DI, Keefer MC, Young EC, Sherwood JR, Schiff GM. Efficacy and safety of low dosage amantadine hydrochloride as prophylaxis for influenza A. *Antiviral Res* 1989; 11: 27-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2712549>
19. Sears SD, Clements ML. Protective efficacy of low-dose amantadine in adults challenged with wild-type influenza A virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1470-3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3435099>
20. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. *Eur Respir J* 2001; 17: 1282-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11491177> - Full text at <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282>
21. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991; 180: 617-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1989386>
22. Symmetrel (package insert). Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, 2003. <http://influenzareport.com/link.php?id=6>
23. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. *JAMA* 1981; 245: 1128-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7007668>