# Zdravila

## Oseltamivir

Bernd Sebastian Kamps in Christian Hoffmann

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

### Uvod

Oseltamivir je močni in selektivni inhibitor encima nevraminidaze iz virusov gripe A in B. Encim nevraminidaza je odgovoren za cepljenje reziduev sialične kisline na novo nastale virione in ima glavno vlogo v sproščanju in širjenju virionov potomcev. Kadar se jih izpostavi oseltamivirju se virioni gripe kopičijo na površju celice gostitelja, na ta način se omeji domet širjenja okužbe znotraj mukoznih sekretov (McNicholl 2001) in se zmanjša kužnost virusa.

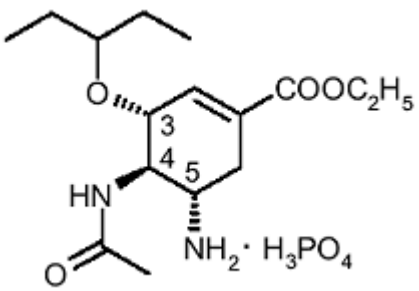
Oseltamivir je indiciran za profilakso gripe in za zdravljenje nekompliciranega akutnega obolenja gripe pri pacientih starosti od 1 leta naprej, pri katerih so se simptomi pojavili pred največ 2 dnevoma. Sevi H5N1 so splošno občutljivi na oseltamivir, toda ni podatkov o klinični učinkovitosti zdravila.

Klinične študije so pokazale, da inhibitorji nevraminidaze lahko skrajšajo trajanje simptomov gripe, če se zdravilo začne dajati znotraj 48 ur po njihovem pojavu. Klinična učinkovitost zdravila je okrog 60-70%. Pri zdravljenju, ki se je začelo znotraj 48 ur, je zdravilo skrajšalo simptome kot so mialgije, vročina in glavobol, za približno 0,7-1,5 dni (McNicholl 2001). Zdravljenje je bolj učinkovito, če se pri febrilnih posameznikih začne znotraj 30 ur od začetka simptomov. Izgleda, da zdravljenje z oseltamivirjem ne škoduje primarnemu in vivo celičnemu imunskemu odgovoru na okužbo z virusom gripe (Burger 2000).

Oseltamivir se splošno dobro prenaša, razen enega kliničnega stranskega učinka, to je blaga oblika gastrointestinalnih motenj (Doucette 2001). Nedavno je bilo na Japonskem jemanje zdravila povezano s številnimi primeri psiholoških motenj in z dvema samomoroma pri najstnikih. Vendar za sedaj dokazov o vzročni povezanosti med jemanjem oseltamivirja in samomorom ni.

### Sestava

Oseltamivir je etil ester predzdravila, ki zahteva hidroliziranje estra, da se spremeni v aktivno obliko oseltamivir karboksilat [3R,4R,5S]-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate fosfat. Odkritje oseltamivira je omogočila uporaba racionalnega oblikovanja, s pomočjo dostopa do kristalnih struktur analogov sialične kisline s pomočjo x-žarkov, ki se veže za aktivni konec nevraminidaze virusa gripe (Lew 2000). Oseltamivir so razvili v okvirju spreminjanja analoga sialične kisline (vključujoč dodajanje liofilnega konca verige), kar omogoča uporabo per os (Kim 1998). Strukturna formula je naslednja:




Tekom zgodnjega razvoja so oseltamivir in njegovi aktivni metaboliti poznani kot GS4104 in Ro 64-0796 in GS4071 in Ro 64-0802.

## Farmakokinetika

Po peroralnem zaužitju se oseltamivir v prebavilih takoj resorbira. Po pretvorbi v jetrih, se aktivni metabolit oseltamivir karboksilat razporedi po telesu vključujoč zgornja in spodnja dihala (Doucette 2001). Absolutna biološka uporabnost aktivnega metabolita oseltamivirja vzetega per os je 80%. Aktivni metabolit je možno najti v plazmi po 30 minutah, maksimalno koncentracijo doseže po 3 do 4 urah. Po doseženem višku v plazmi, se koncentracija aktivnega metabolita zmanjšuje s hitrostjo razpolovnega časa, ki znaša 6 do 10 ur (He 1999).

Pri zdravih odraslih osebah je mejno razpolovno izločanje iz plazme 1,8 ur. Pri pacientih s poškodbo ledvične funkcije je izločanje metabolita linearno zmanjšano kot izločanje kreatinina. Tako se pri osebah z izločanjem kraetinina < 30 ml/min, zdravilo izloči v povprečju po 23 urah po peroralnem zaužitju (Doucette 2001). Pri pacientih z izločanjem kreatinina < 30 ml/min (1.8 l/h), je priporočeno zmanjšati doziranje na 75 mg enkrat na dan (He 1999).

Vezanje za plazma proteine je 3%. Zdravilo in njegovi metaboliti se izločajo s pomočjo glomerulne filtracije in aktivne tubulne sekrecije brez nadaljnjega presnavljanja (Hill 2001). Nobena sestavina ne vstopa v interakcijo s mešano funkcijo oksidaz citohrom P450, niti s glukuronosiltransferazami (He 1999). Tako je zelo nizek potencial za interakcije zdravilo-zdravilo, ki bi bile mogoče omejene zaradi kompetitivne inhibicije izločanja preko anionskih transporterjev v celicah ledvičnega epitela. Probenecid blokira renalno sekrecijo oseltamivirja več kot pri podvojeni sistemski ekspoziciji oseltamivirjevem karboksilatu (Hill 2002). Malo verjetno je, da bi ta kompleticija bila klinično pomembna, toda obstajajo razmišljanja o uporabi probenecida za "raztegovanje" zalog oseltamivirja v situaciji pomanjkanja v pandemiji (Butler 2005).

Presnova oseltamivirja ni ogrožena pri pacientih s poslabšano funkcijo jeter in pri njih ni potrebno korigirati doziranja zdravila (Snell 2005).

Pri starejših osebah je izpostavljenost aktivnem metabolitu pri normalnih pogojih približno 25% večja v primerjavi z mladimi osebami, toda korigiranje doziranja ni potrebno (He 1999).

Majhni otroci starosti od 1 do 12 let hitreje izločajo aktivne metabolite oseltamivir karboksilata, kot starejši otroci in odrasli, kar povzroča nižjo eksponiranost. Povečanje doze na 2 mg/kg 2 krat dnevno, povzroča eksponiranost zdravilu primerno, kot je pri standardnem doziranju zdravila pri odraslih 1 mg/kg 2 krat (Oo 2001). Otroci mlajši od 1 leta učinkovito presnavljajo in izločajo oseltamivir (Oo, 2003). Pri majhnih otrocih je uporaba oseltamivirja kontraindicirana (glej Toksičnost).

## Toksičnost

Najpogostejši stranski učinki so siljenje na bruhanje in bruhanje, ki so splošno blage ali zmerne stopnje, običajno se pojavijo prva 2 dni zdravljenja.

Po odobritvi široke uporabe zdravila na trgu so bili ugotovljeni naslednji škodljivi učinki oseltamivirja. V številnih primerih ni možno zanesljivo izračunati njihove pogostnosti ali ugotoviti povezanosti z jemanjem oseltamivirja:

- Izpuščaj, oteklina obraza ali jezika, toksična epidermalna nekroliza
- Hepatitis, nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- Aritmije
- Krči, zmedenost
- Poslabšanje diabetesa

Ne kaže, da je jemanje oseltamivirja povezano s povečanim tveganjem kožnih reakcij (Nordstrom 2004). Toda nezanesljiva poročila opisujejo izolirane kožne reakcije, to je primer generaliziranega izpuščaja po profilaktični uporabi oseltamivirja in zanamivirja pri dveh osebah s hepatomi povezanimi s cirozo jeter (Kaji 2005). Po izčrpnem pregledu dostopnih podatkov je FDA nedavno zahtevala, da se v deklaracijo zdravila oseltamivir, vnesejo še resne kožne reakcije preobčutljivosti. Paciente je treba opozoriti, da v primeru pojava resnega izpuščaja ali pojava simptomov alergije prenehajo z jemanjem zdravila, in da se posvetujejo s svojim zdravnikom (FDA 2005).
Uporaba oseltamivirja pri dojenčkih mlajših od 1 leta ni priporočena, kajti študije na mladih podganah so pokazale potencialno toksičnost pri tej starostni skupini. Zraven tega so bile ugotovljene visoke koncentracije zdravila v možganih 7 dni starih podgan, ki so bile izpostavljene eni dozi 1.000 mg/kg oseltamivir fosfata (približno 250 krat priporočene doze pri otrocih). Nadalnje študije so pokazale, da bi bili nivoji oseltamivir fosfata v možganih približno enaki 1.500 kratnim dozam, ki so bile ugotovljene pri odraslih živalih. Klinična pomembnost teh predkliničnih podatkov za novorojenčke ni poznana. Vendar upoštevajoč neznanke v predvidevanju eksponiranosti pri novorojenčkih, ki imajo nerazvito hemato-encefalično bariero, se priporoča, da se oseltamivirja ne daje otrokom mlajšim od 1 leta. Poznano je, da je nad to starostjo hemato-encefalična barirer popolnoma razvita (Dear Doctor-Letter, http://InfluenzaReport.com/link.php=id=2).
Oseltamivir v nosečnosti spada v C kategorijo zdravil, vendar zadostnih podatkov na osnovi katerih bi bila možna evalvacija tveganja oseltamivirja za nosečnice ali za razvoj zarodka ni.
Pri doječih podganah se oseltamivir izloča z mlekom. Toda oseltamivir ni preučevan na doječih materah in ni znano ali se izloča s humanim mlekom.
Po poročilih o psiholoških motnjah pri pacientih zdravljenih z oseltamivirjem so oblasti na Japonskem dopolnile deklaracijo za zdravilo namenjeno pacientom z dopolnilom o psihiatričnih stranskih učinkih, kot so halucinacije.

## Učinkovitost

### Zdravljenje

Oseltamivir se daje 5 dni po 75 mg sicer zdravim odraslim osebam, ki so zbolele za febrilno obliko gripe. Če se zdravljenje začne v 36 urah od pojava simptomov, zdravilo zmanjša trajanje bolezni za največ 1,5 dni in ostrost bolezni do 30% (Treanor 2000). Zgodnejši začetek zdravljenja je povezan s hitrejšim izginotjem: začetek zdravljenja znotraj prvih 12 ur po pojavu vročine je zmanjšalo skupno mediano trajanja bolezni, ki znaša 3 dni bolj kot začetek zdravljenja po 48 urah. Poleg tega je zgodnejše dajanje oseltamivirja skrajšalo trajanje vročine, ostrost simptomov in čas za vrnitev v osnovno aktivnost (Aoki 2003).

Telesna temperatura nad 39°C je kazalec za daljše trajanje vročine (Kawai 2005). Učinek oseltamivirja je lahko viden znotraj 24 ur po začetku zdravljenja (Nichson 2000). Meta analiza 10 placebo kontroliranih dvojno slepih preizkusov kaže, da zdravljenje gripe z oselatmivirjem zmanjšuje komplikacije na spodnjih dihalih, uporabo antibakterijskih zdravil in hospitalizacijo pri zdravih odraslih osebah in pri osebah ki so "v tveganju " (Kaiser 2003).
Učinkovitost in varnost oseltamivirja pri pacientih s kroničnim obolenjem dihal (kronični bronhitis, obstruktivni emfizem, bronhialna astma ali bronhiektazije) ali s kroničnim obolenjem srca še ni popolnoma določena. V malem randomiziranem preizkusu je oseltamivir pri zdravljeni skupini v primerjavi s kontrolno skupino značilno zmanjšal incidenco komplikacij (11% nasproti 45%) in uporabo antibiotikov (37% nasproti 69%) (Lin 2006). Pri obeh skupinah je bila cena zdravljenja gripe in njenih komplikacij primerljiva.
Zdravljenje gripe B z oseltamivirjem je manj učinkovito kot zdravljenje gripe A (za učinkovitost proti sevu H5N1 glej naprej).
S pomočjo modela za odločanje cena-koristnosti, upoštevajoč epidemiološke podatke in podatke iz kliničnih preizkusov protivirusnih zdravil je bilo zaključeno, da za necepljene osebe ali za cepljene paciente, ki so v visokem tveganju, izgleda, da je empirično zdravljenje z oselatamivirjem tekom sezone gripe učinkovito glede stroškov (cost-effective). Toda pri drugih pacientih mora začetek zdravljenja počakati na rezultate hitrih diagnostičnih testov (Rothberg 2003).

## Profilaksa

Pri eksperimentalno okuženih osebah, ki so jemale JE oseltamivir profilaktično ugotovljeno zmanjšano število okužb (8/21 v placebo skupini in 8/12 v skupini oseltamivir) in obolenj, ki so povezana z okužbo (4/12 nasproti 0/21; p=.16; učinkovitost 61%) (Hayden 1999a). Te ugotovitve so bile potrjene s kliničnim preizkusom na 1.559 zdravih necepljenih odraslih osebah, starosti od 18 do 65 let. Prejemali so oseltamivir per os (75 mg ali 150 mg dnevno) ali placebo tekom 6 tednov na višku lokalne aktivnosti gripe (Hayden 1999b). Tveganje za gripo pri subjektih, ki so prejemali oseltamivir, je bilo nižje (1.2%) kot pri subjektih, ki so prejemali placebo (4.8%). Oseltamivir je dosegel 74% zaščitno učinkovitost (Hayden 1999a). Meta analiza 7 preventivnih preizkusov je pokazala, da je profilaksa z oseltamivirjem zmanjšala tveganje za nastanek gripe za 70-90% (Cooper 2003).
Pri profilaktičnem dajanju hišnim kontaktom indeksnega zbolelega za gripo (IC) 1 krat dnevno tekom 7 dni z začetkom profilakse znotraj 48 ur po pojavu simptomov, je pri IC oseltamivir pokazal 89% zaščitno učinkovitost pred klinično gripo (Welliver 2001). V randomiziranem preizkusu je bilo ugotovljenih 12,6% (26/206) laboratorijsko potrjenih epizod klinične gripe v placebo skupini nasproti 1,4% (3/209) v skupini oseltamivir. V drugem randomiziranem preizkusu so ugotavljali učinkovitost post ekspozicijske profilakse (PEP) in zdravljenja zbolelih indeksnih bolnikov: hišni kontakti indeksnih zbolelih, ki so imeli gripi podobno obolenje (definirani s temperaturo ≥37.8°C plus kašelj in/ali nahod) so bili randomizirani za prejemanje PEP z oseltamivirjem v teku 10 dni ali zdravljenje v času nastanka bolezni v postekspozicijskem obdobju. Vsi indeksni zboleli so prejeli zdravljenje z oseltamivirjem tekom 5 dni (Hayden 2004). PEP je imela zaščitno učinkovitost 68% pred dokazano gripo v primerjavi z zdravljenjem samo indeksnih bolnikov: 13% (33/258) epizod gripe v placebo skupini nasproti 4% (10/244) v skupini oseltamivir (p=0017).
Z analizo cena-učinkovitost (cost-effectiveness), ki temelji na modelu analitičnega odločanja iz perspektive oblasti-plačnika so izračunali, da ima oseltamivir za postekspozicijsko profilakso za za dano ceno boljšo učinkovitost, kot profilaksa z amantadinom ali pa nobena profilaksa (Risebrough 2005). V drugi nedavni meta analizi je bila ugotovljena relativno nizka učinkovitost oseltamivirja (Jefferson 2006). To je avtorje pripeljalo do zaključka, da se oseltamivirja ne sme uporabljati za obvladovanje sezonske gripe in ga je treba uporabljati edino pri resnih epidemijah in v pandemiji skupaj z drugimi preventivni ukrepi.

## Izbrane populacije pacientov

Z dvojno slepo placebo-kontrolirano študijo so raziskovali učinkovitost jemanja oseltamivirja v eni dnevni dozi tekom 6 tednov, kot profilakso pred laboratorijsko potrjeno klinično gripo. Udeleležnih je bilo 548 **starejših oseb slabega zdravja** (povprečje starosti 81 let, >80% cepljenih), ki živijo v domovih za starejše občane (Peters 2001). V primerjavi s placebo skupino je skupina oseltamivir imela 92% zmanjšano incidenco laboratorijsko potrjenih kliničnih oblik gripe (1/276 = 0.4% nasproti 12/272 = 4.4%). Oseltamivir je tudi značilno zmanjšal incidenco sekundarnih komplikacij (Peters 2001).
Otroci: peroralno zdravljenje z oseltamivirjem je pri **pediatričnih pacientih** zmanjšalo mediano trajanja bolezni za 36 ur, kot tudi kašelj, nahod in trajanje vročine. Poleg tega so bile nove diagnoze vnetja srednjega ušesa zmanjšane za 44%, zmanjšana je bila tudi incidenca predpisovanja antibiotikov s strani zdravnika (Whitley 2001). V nedavni študiji se je pokazalo, da oseltamivir dobro prenašajo otroci z astmo, tako da bi lahko pomagal v skrajšanju trajanja simptomov in v izboljšanju funkcije pljuč. Pacienti, ki so bili zdravljeni z oseltamivirjem so imeli manj napadov astme (51% nasproti 68%) (Johnston 2005).
Učinkovitost oseltamivirja pri zdravljenju subjektov s **kroničnim obolenjem srca in/ali dihal** ni bila dokazana. Ni informacij o zdravljenju gripe pri pacientih, ki imajo kakršnokoli obolenje, ki je dovolj resno ali pa spremenljivo in bi predstavljalo grozeče tveganje, ki zahteva hospitalizacijo. Pri pacientih, ki so imeli **transplantacijo kostnega mozga**, bi lahko bil oseltamivir izhod tekom prvih 6 mesecev po transplantaciji, ko so preventivna cepljenja onemogočena zaradi slabe imunogenosti (Machado 2004).

## Učinkovitost proti ptičji gripi H5N1

Študije in vitro so pokazale močen protivirusni učinek na vse seve virusa gripe A in B vključujoč ptičje seve H5N1 in H9N2, ki so povzročili zbolevanje ljudi v Hong Kongu (Leneva 2000). Pregled zbolelih za gripo H5N1, ki ga je vodila SZO kaže, da je možno zmanjšanje izločanja in zmanjšanje kužnosti indeksnih bolnikov (Writing Committee of the WHO 2005). Vendar je klinična koristnost oseltamivirja pri okužbah ljudi s povzročitelji ptičje gripe še vedno slabo določena. Nedavna opazovanja kažejo, da pri nekaterih pacientih okuženih z virusom H5N1 zdravljenje s priporočeno dozo oseltamivirja nepopolno obvlada replikacijo virusa, kar omogoča razvoj rezistence na zdravilo (de Jong 2005). Še vedno se debatira o tem ali je smiselno oseltamivir dajati v večjih dozah, kot je to sedaj priporočeno ali je treba podaljšati čas njegovega jemanja. Še eno odprto vprašanje je začetek zdravljenja v pozni fazi bolezni, kadar obstajajo dokazi o neprekinjenem razmnoževanju virusa. Obstaja le malo dokazov o tem, da je začetek zdravljenja v poznejši fazi bolezni zmanjšalo število virusov do neugotovljivega števila in je mogoče prispevalo preživetju nekaterih pacientov (de Jong 2005).
Ugotovitve bi morale biti skladne s študijama na miših inokuliranih s H5N1. Tako je shema 5-dnevnega zdravljenja z 10 mg/kg/dan zaščitila 50% miši, 8-dnevna je pokazala 80% stopnjo preživetja (Yen 2005b). V drugi študiji je zdravljenje z oseltamivirjem izboljšalo preživetje miši z 0% do 75%, celo kadar je zdravljenje zamujalo do 5 dni po okužbi z virusom gripe (McCullers 2004).
Pri ljudeh so tudi višje doze varne. Podatki iz študij rangiranja doziranja kažejo, da je prenašanje enako dobro pri 5 dnevnem zdravljenju s 150 mg 2 krat dnevno in pri 6 tedenskem zdravljenju s 75 mg 2 krat dnevno, za profilakso, enako kot se prenaša sedaj odobreno doziranje zdravila(Ward 2005).

## Učinkovitost proti sevu virusa gripe iz leta 1918

Oseltamivir učinkovito inhibira rekombinirane viruse, ki vsebujejo NA virusa iz l. 1918 NA ali pa oboje in HA in NA iz tega virusa. To se je pokazalo na tkivnih kulturah in na miših, kar kaže, da bi bilo zdravilo učinkovito proti virusu iz l. 1918, ki če bi se ponovno pojavil ali pa proti virusom, ki so mu podobni (Tumpey 2002).

## Rezistenca

In vitro so mutacije NA E119V, R292K, H274Y in R152K povezane z rezistenco na oseltamivir (McKimm-Breschkin 2003). Sevi virusov, ki vsebujejo mutacijo R292K se niso tako dobro replicirali, kot se v kulturi razmnožuje divji tip virusa in so na mišjem modelu bili 10.000 krat manj kužni od divjega virusa (Tai 1998). Obratno temu v primerjavi z divjim virusom je mutacija H274Y zmanjšala replikacijske zmožnosti v kulturi celic za 3 log (Ives 2002), za okužbo donorjev belih dihurjev je bila potrebna 100-krat večja doza in je bila transmisija bolj počasna (Herlocher 2004).
Zastavljena je bila hipoteza, da če mutacije ogrožajo sposobnost virusa, mogoče to nima kliničnega pomena. Nedavno objavljeni primeri visoke rezistence enega seva H5N1 na oseltamivir so vzbudili sum v zvezi s to hipotezo (Le 2005, de Jong 2005). V tem primeru zdravljenje z oseltamivirjem, čeprav se je začelo 1 dan po pojavu simptomov, ni povzročilo učinkovite replikacije virusa in je končno pripeljalo do razvoja na zdravilo rezistenčnega seva. Ni poznan vzrok za to neustavljivo replikacijo ali za spremenjeno farmakokinetiko pri težko zbolelih pacientih.
Pri odraslih osebah in pri najstnikih je incidenca razvoja rezistenčnih sezonskih sevov gripe H1N1 in H3N2 nizka (0.3%), študije na otrocih pa so pokazale višje stopnje. V eni študiji so bile ugotovljene mutacije virusne nevraminidaze pri 9/50 pacientih (18%). Pri 6 so se mutacije nahajale na položaju 292, pri 2 na položaju 119 (Kiso 2004). Ker so otroci lahko viri za prenos virusa celo po 5 dnevih zdravljenja z oseltamivirjem je nujno raziskati posledice teh ugotovitev.
V in vitro pogojih so ugotovili navzkrižno rezistenco med oseltamivir-rezistenčnimi mutanti in zanamivir-rezistenčnimi mutanti. Dve od treh z oseltamivirjem povzročenih mutacijah (E119V, H274Y in R292K) na nevraminidazi so se na kliničnih izolatih pojavile na istih aminokislinskih ostankih, kot so dve od treh mutacij (E119G/A/D, R152K in R292K) ugotovljene pri virusu rezistenčnem na zanamivir (Tamiflu 2005).

## Interakcije zdravil

Informacije dobljene iz študij farmakologije in farmakokinetike kažejo, da niso verjetne klinično značilne interakcije zdravil (Tamiflu 2005). Ne oseltamivir niti oseltamivir karboksilat nista substrata za ali pa inhibitorja izoforme citokroma P450.

## Priporočila za uporabo

### EU

Oseltamivir (Tamifu®) je centralno priznan v Evropski skupnosti. Indikacije za zdravljenje in doziranje so enake kot so veljavne za ZDA.

### ZDA

V ZDA je oseltamivir indiciran za zdravljenje nekomplicirane akutne bolezni povzročene z okužbo z virusom gripe pacientov starosti od 1 leta in starejših, pri katerih so se simptomi pojavili pred ne več kot 2 dnevoma. Poleg tega je oseltamivir indiciran za profilakso gripe pri pacientih v starosti od 1 leta in starejših.
Standardno doziranje za **zdravljenje** pacientov starejših od 13 let je 75 mg v trajanju 5 dni. Pediatričnim pacientom ali odraslim osebam, ki ne morejo požirati kapsul, damo 30, 45 in 60 mg peroralne suspenzije 2 krat na dan. Doziranje:

| Telesna teža | Priporočena doza tekom 5 dni |
|---|---|
| ≤ 15 kg (≤ 33 lb) | 30 mg 2 krat dnevno |
| > 15 kg do 23 kg (> 33 lb do 51 lb) | 45 mg 2 krat dnevno |

| | |
|---|---|
| > 23 kg do 40 kg (> 51 lb do 88 lb) | 60 mg 2 krat dnevno |
| > 40 kg (> 88 lb) | 75 mg 2 krat dnevno |

Za otroke, ki so zmožni požirati kapsule, je možno uporabiti 75 mg kapsule (npr. nad 8 let starosti).
Za **profilakso** je priporočena doza 75 mg 1 krat dnevno v trajanju 7 dni. Otrokom kontaktom z okuženo osebo se daje suspenzijo oseltamivirja od starosti 1 leta naprej in sicer:

| Telesna teža | Priporočena doza tekom 7 dni |
|---|---|
| ≤ 15 kg (≤ 33 lb) | 30 mg |
| > 15 kg to 23 kg (> 33 lb do 51 lb) | 45 mg 1 krat dnevno |
| > 23 kg to 40 kg (> 51 lb do 88 lb) | 60 mg 1 krat dnevno |
| > 40 kg (> 88 lb) | 75 mg 1 krat dnevno |

## Povzetek

Oseltamivir je selektivni inhibitor nevraminidaze. Z zdravljenjem se mora začeti znotraj 48 ur po pojavu simptomov. Najbolj učinkovit je, če se zdravljenje začne čimprej (< 24 urah). Zdravilo se splošno dobro prenaša.
Oseltamivir ni zamenjava za vsakoletno cepljenje, ki ga priporočajo nacionalne oblasti. Učinkovitost, optimalno doziranje in trajanje zdravljenja okužbe s H5N1 še vedno ni definirano.
**Trgovski naziv:** Tamiflu™
75 mg kapsule (pakiranje v ploščicah z 10 kapsulami).
Prahu za oralno suspenzijo je treba dodati vodo (12 mg/ml; na voljo v stekleničkah z vsebnostjo 25 ml suspenzije).
**Razred zdravila:** inhibitor nevraminidaze.
**Proizvajalec:** Hoffmann-La Roche.
**Indikacije:** nekomlicirana akutna obolelost za gripo pri pacientih starosti od 1 leta starosti in starejših, pri katerih so se simptomi pojavili pred ne več kot 2 dnevoma.
Profilaksa gripe pri pacientih starejših od 1 leta starosti.
**Standardno doziranje pri zdravljenju:** 75 mg tekom 5 dni.
Pediatrični pacienti ali odrasle osebe, ki ne morejo požirati, kapsul prejmejo oralno suspenzijo. Priporočeno doziranje: glej zgoraj.
**Standardno doziranje za profilakso:** 75 mg 1 krat dnevno najmanj 7 dni po kontaktu z okuženo osebo.
Pediatrični pacienti in odrasli, ki ne morejo požirati, prejmejo oralno suspenzijo. Priporočeno doziranje: glej zgoraj.
**Specialno doziranje:** pacienti, ki imajo klirens serumskega kreatinina med 10 in 30 ml/min prejmejo 75 mg 1 krat dnevno tekom 5 dni; profilaktična doza je 75 mg vsak drugi dan, ali 30 mg oralne suspenzije dnevno. Ni priporočil za doziranje pri pacientih, ki so na rutinski dializi in na kontinuirani peritonealni dializi v končni fazi bolezni ledvic.
**Farmakokinetika:** oseltamivir se hitro resorbira iz prebavil in se obsežno spremeni v oseltamivir karboksilat. Oseltamivir karboksilat se eliminira s sečem po razpolovni dobi od 6 do 10 ur.
**Kontraindikacije:** oseltamivir ni indiciran za zdravljenje pediatričnih pacientov zbolelih za gripo, ki so mlajši od 1 leta.
V nosečnosti se oseltamivir jemlje le, če potencialna korist opravičuje potencialno tveganje za zarodek (Nosečnost kategorija C).
**Interakcije:** niso verjetne značilne interakcije zdravil.

**Stranski učinki:** najpogostejši stranski učinki so siljenje na bruhanje in bruhanje, ki so blage do zmerne stopnje in se običajno pojavijo v prvih 2 dneh zdravljenja.
**Pripombe/Opozorila:** paciente je treba poučiti, da zdravljenje z oseltamivirjem začnejo čim prej po pojavu simptomov gripe. Enako tako je treba s profilakso začeti čim prej po ekspoziciji.
Prehodne gastrointestinalne motnje je možno zmanjšati tako, da se zdravilo jemlje po lahkem obroku.
Za geriatrične paciente ni korekcije doziranja.
Sočasno jemanje zdravila skupaj z obrokom nima značilnega vpliva na višek koncentracij v plazmi in AUC.
Kapsule hraniti na temperaturi 25°C (77° F); dovoljena nihanja temperature od 15° do 30° C (59° do 86° F).
Priporočljivo je, da oralno suspenzijo pripravi farmacevt (glej informacije o izdelku na internetu).
Formirano suspenzijo hraniti v hladilniku na 2° do 8° C (36° to 46° F). Zdravilo ne sme zmrzniti.
Oseltamivir ni nadomestilo za cepljenje proti gripi. Pacienti naj se redno cepijo proti sezonski gripi v skladu z nacionalnimi navodili za cepljenje.

**Viri na internetu:**
EU: http://influenzareport.com/link.php?id=14
ZDA: 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, Uiprasertkul 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.bmjjournals.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.journa ls.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

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 in Christian Hoffmann

Prevod: Marko Kovačević

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

## Uvod

Zanamivir je prašek za inhaliranje, katerega uporaba je dovoljena za zdravljenje v 19 državah in v dveh državah za profilakso gripe A in B. Zanamivir je kompetitivni inhibitor glikoproteina nevraminidaze, ki je nujen za infektivni ciklus virusov gripe. Zelo posnema sialično kislino, ki je naravni substrat nevraminidaze (Varghese 1992, Varghese 1995).

Zanamivir se uporablja z inhaliranjem. To povzroča njegovo direktno dostavo v respiratorni trakt. Njegova koncentracija v dihalih je po izračunih večja kot je 1.000 kratna doza $IC_{50}$ za nevraminidazo. Inhibitorni učinek se začne znotraj 10 sekund.

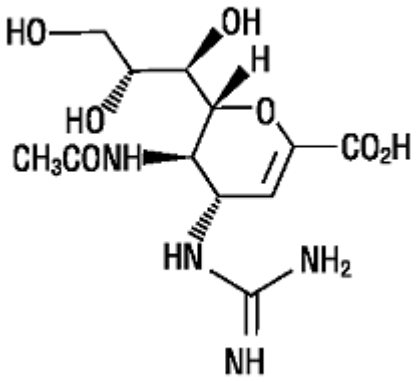
Kadar se sumi na sistemsko okužbo za gripo – kot je to bilo nedavno pri nekaterih pojavih ptičje gripe H5N1 pri človeku (de Jong 2005) - zanamivir ni ustrezno zdravilo.

Tekom zadnjih nekaj let se je pripetilo nekaj dogodkov, ki so vplivali na to, da se v deklaraciji z navodili za predpisovanje zdravila najdejo opozorila v zvezi s bronhospazmom, dispneo, izpuščajem, urtikarijo in alergijskimi reakcijami, kot so edem obraza in nosnožrelni edem. Toda kljub tem redkim epizodam je zdravilo dobrega varnostnega profila, če se ga začne jemati zgodaj (Hayden 1997).

Izgleda, da sočasno jemanje preoralno inhaliranega zanamivirja z inaktiviranim trivalentnim cepivom proti gripi ne škoduje produkciji protihemaglutininskih protiteles (Webster 1999); zaščitna protitelesa nastanejo v 12 dnevih (Cox 2001).

## Sestava

Kemični naziv zanamivirja je 5-(acetylamino)-4-[(aminoiminomethyl)-amino]-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-en onična kislina. Ima naslednjo strukturno formulo:




## Farmakokinetika

Podatki o preoralno inhaliranem zanamivirju kažejo, da od 10-20% aktivne sestavine pride v pljuča. Preostanek se odlaga v orofarinksu in približno 4% do 17% inhalirane doze se sistemsko absorbira. Vrh koncentracije v serumu je znotraj 1 do 2 ur po dozi 10 mg zdravila. Vezanje za plazemske proteine je omejena (<10%). Zanamivir se nespremenjen izloča s sečem. Celotna doza se izloči v 24 urah (Cass 1999b). Razpolovna doba zanamivirja v serumu po inhaliranju znaša od 2.5 do 5.1 ure.

V študijah je bilo dokazano, da se po intravenski poti dani zamamivir razporedi po respiratorni sluznici in ščiti pred okužbo in pred zbolevanjem po eksperimetalno izvedeni okužbi s humanim virusom gripe A (Calfee 1999).

## Toksičnost

Zanamivir ima dober profil varnosti in je zelo majhno celokupno tveganje za pojav kateregakoli respiratornega dogodka (Loughlin 2002). Rezultati študij na živalih izvedenih in vitro in invivo kažejo, da ima zanamivir zelo nizko akutno toksičnost, nima značilne sistemske toksičnosti, ne povzroča značilne razdraženosti dihal pri izpostavljenosti koncentracijam, ki so v plazmi več kot 100-krat večje, kot so doze sprejete za klinično uporabo (Freund 1999).

Zanamivir, v priporočenih dozah pri pacientih z obolenji pljuč običajno nima nezaželenih učinkov na funkcijo pljuč. Vendar je bil pri nekaterih pacientih po uporabi zanamivirja prijavljen pojav bronhospazma in padec funkcije pljuč (FEV1 ali vrh ekspiracijskega volumna). V večini primerov so imeli ti pacienti osnovno obolenje pljuč, kot je astma ali kronično obstruktivno pljučno obolenje. Zaradi tveganja za nastanek resnih nezaželenih dogodkov se zanamivir ne priporoča za zdravljenje oseb, ki imajo osnovno obolenje dihal. Z zanamivirjem se mora takoj prenehati pri pacientih, pri katerih nastane bronhospazem ali pri pacientih, ki imajo oslabelo respiratorno funkcijo. Če so simptomi resni, je nujno takojšnje zdravljenje ali hospitalizacija.

Tekom zdravljenja z zanamivirjem, so kot redek pojav možne alergijske reakcije, vključujoč edem orofarinksa in resni izpuščaj na koži. V takšnih primerih je potrebno takoj prekiniti z jemanjem zdravila in izvajati ustrezno zdravljenje.

Pogostnost drugih stranskih učinkov, ki so bili prijavljeni, je v grobem identična učinkom, ki so se pojavili pri obeh preizkusnih skupinah zdravljenih in placebo skupini: driska, slabost, omotica, glavobol, manj pogosto slabo počutje, bolečine v trebuhu in urtikarija.

Pojavili so se s podobno pogostnostjo in jih je možno povezati z inhaliranjem nosilca laktoze. V fazi 3 preizkusa so bili nenormalni laboratorijski izvidi povečani nivoji jetrnih encimov in CPK, limfopenija in neutropenija. V podobnem proporcu so bili ti ugotovljeni pri prejemnikih, ki so imeli gripi podobno obolenje, prejemali pa so zanamivir in laktoza placebo nosilec (Relenza 2003).

Toda pri otrocih v starosti od 5 do 12 let so bili registrirani nazalni znaki in simptomi (zanamivir 20%, placebo 9%), kašelj (zanamivir 16%, placebo 8%) ter bolečine s težavami s strani žrela/mandeljnov (zanamivir 11%, placebo 6%). Pogosteje so bili prijavljeni pri zanamivirju kot pri placebu. Pri podskupini, ki ima kronično obolenje dihal, so prijavljeni nezaželeni učinki na spodnjih dihalih (opisani kot astma, kašelj, ali respiratorne virusne okužbe, ki lahko vključijo simptome podobne gripi) in sicer pri 7 od 7 prejemnikov zanamivirja in pri 5 od 12 prejemnikov placeba.

V obdobju po odobritvi uporabe zdravila na tržišču so bile ugotovljene naslednje nezaželene reakcije, vendar ni možno zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali pa potrditi vzročne povezave z jemanjem zanamivirja (Relenza 2003):

- Alergijske ali alergičnim podobne reakcije, vključujoč edem orofarinksa.
- Aritmije, sinkopa.
- Krči.
- Bronhospazem, dispnea

Zanamivir ni bil preiskovan na nosečnicah. V študijah na živalih, za zanamivir ni bilo dokazano, da povzroča prirojene defekte ali druge probleme.
Pri podganah se zanamivir izloča z mlekom. Zanamivir ni bil raziskovan pri doječih materah in ni informacij o možnem izločanju zanamivirja s humanim mlekom.

## Učinkovitost

Inhalirani zanamivir skrajša mediano časa do začetka glavnih znakov gripe do 2,5 dni, če se ga vzame znotraj 48 ur po pojavu simptomov. Ta prednost je posebej izrazita pri pacientih s težko boleznijo in pri posameznikih v starosti ≥50 let, ki imajo osnovno obolenje ali za katere je ocenjeno, da so v visokem tveganju. Kaže, da pacientom z nižjo temperaturo ali z manj težkimi simptomi zdravljenje z zanamivirjem koristi manj.
Pri uporabi za namen profilakse, zanamivir značilno zmanjšuje število družin, v katerih se pojaviajo novi primeri gripe, v primerjavi s placebom ter preprečuje pojav novih primerov gripe v ustanovah za dolgotrajno nego.

## Zdravljenje

Prve klinične izkušnje z zanamivirjem so pridobljene pri pacientih iz ločenih randominiziranih dvojno slepih študijah v 38 centrih v Severni Ameriki in v 32 centrih v Evropi, v obdobju od 1994-1995. V študijah je bilo dokazano, da je pri zdravljenih pacientih povzročil zmanjšanje težav v povprečju za 1 dan (4 nasproti 5 dni) (Hayden 1997). Še boljša koristnost (3 dni) je ugotovljena pri pacientih, ki so na sprejemu imeli resne simptome (Monto 1999). Takšna tridnevna koristnost je ugotovljena tudi pri pacientih v starosti >50 let, v primerjavi z 1 dnevom pri pacientih v starosti <50 let. Pri pacientih, ko so v "visokem tveganju," je ugotovljena koristnost 2,5 dni (Monto 1999).
Poleg tega se je zanamivir pokazal za učinkovitega pri pacientih, ki so v tveganju za nastanek komplikacij povezanih z gripo, kot so starost ≥65 let in obstoj kroničnega obolenja, vključujoč astmo, kronično obstruktivno obolenje pljuč, kardiovaskularno obolenje, diabetes mellitus in zmanjšano imunost (Lalezari 2001).
Okužba za gripo lahko pripelje do komplikacij na respiratornem traktu, katerih posledica je nujnost zdravljenja z antibiotiki. Meta analiza 7-ih kliničnih preizkusov kaže, da je pri 17% prejemnikov placeba nastalo respiratorno obolenje, ki je pripeljalo do predpisovanja antibiotikov, večinoma zaradi akutnega bronhitisa ali akutnega sinusitisa. Pri pacientih

zdravljenih z zanamivirjem je incidenca, ki je pripeljala do uporabe antimikrobnih zdravil, znašala 11% (Kaiser 2000b). Vendar te ugotovitve niso ostale nesporne. V pogojih vodenja zdravstvene oskrbe velikega števila oskrbovancev (tretiranih je bilo >2.300 pacientov) je bilo ugotovljeno, da so bile pojavne oblike komplikacij gripe podobne pri zdravljenih z zanamivirjem, kot tudi pri nezdravljenih pacientih (Cole 2002).

## Profilaksa

V seriji randomiziranih preizkusov je bila dokazana učinkovitost zanamivirja pri prevenciji gripe. V študiji na zdravih odraslih osebah so na začetku epidemije gripe le-te 1 krat dnevno peroralno inhalirale 10 mg zdarvila ali placeba. Profilaksa je trajala 4 tedne. Zanamivir je bil 67% učinkovit v preprečevanju klinične gripe (6% [34/554] klinična gripa pri placebo skupini nasproti 2% [11/553] v zanamivir skupini) in 84% učinkovit v preprečevanju zbolevanja z vročino (Monto 1999b).
Drugega kliničnega preizkusa so bile deležne družine z 2 do 3 člani in z najmanj enim otrokom starosti 5 let in več. Takoj po pojavu gripi podobnega obolenja pri enem od družinskih članov je družina začela prejemati bodisi zanamivir (10 mg zanamivirja inhaliranega 1 krat na dan v trajanju 10 dni) ali placebo. Pri družinah, ki so bile na zanamivirju, je 4% družin imelo vsaj 1 novi primer gripe, pri družinah, ki so prejemale placebo pa 19 %. Mediana trajanja simptomov je bila 2,5 dni krajša v zanamivir skupini, kot pri placebo skupini (5.0 nasproti 7.5 dni) (Hayden 2000). Podobno zmanjšanje tveganja je bilo ugotovljeno v študiji, ko je zanamir predpisan po tesnem stiku z indeksnim zbolelim za gripo podobnim obolenjem (Kaiser 2000).
V študiji inhaliranja, je imelo zanamivir zaradi prevencije gripe v družinah 4% gospodinjstev, ki so bila na zanamivirju, nasproti 19% gospodinjstev na placebu, vsaj 1 kontakt, pri katerem so nastali simptomi bolezni laboratorijsko potrjeni kot gripa (81% zaščitna učinkovitost). Visoka zaščitna učinkovitost je bila podobna pri posameznikih (82%) in proti obema virusoma gripe tipa A in tipa B (78% ter 85% za družine) (Monto 2002).

## Otroci

Pri preizkusu na otrocih, starosti od 5 do 12 let, je zanamivir zmanjšal mediano časa izboljšanja simptomov za 1.25 dni, v primerjavi s placebom. Pacienti, ki so bili zdravljeni z zanamivirjem, so se hitreje vrnili k normalnim aktivnostim, čeprav so jemali značilno manj simptomatskih zdravil kot pacienti zdravljeni s placebom (Hedrick 2000).
Zato je zanamivir varen za otroke, če ga lahko jemljejo. Otroci posebej pa mlajši od 8 let, običajno niso zmožni pravilne uporabe sistema za inhaliranje zanamivirja (ne ustvarijo merljivega inspiratornega toka skozi diskhaler ali ne ustvarjajo vrha inspiratorne stopnje toka pod 60 l/min, kar je optimalno za napravo). Nizka merljiva stopnja toka-flow je povezana z neučinkovitostjo ali enostavno z neugotovljivimi koncentracijami zdravila v serumu. Zaradi tega mora zdravnik, ki namerava predpisati zanamivir, predno predpiše zdravilo, pazljivo preveriti zmožnost otroka, da uporablja sistem za doziranje zdravila. Če se zanamivir predpiše otrokom, se zdravilo uporablja pod nadzorom staršev, ki morajo spremljati pravilnost uporabe sistema za doziranje (Relenza 2003).

## Specialne okoliščine

Specialne okoliščine v katerih je zanamivir uporabljen, zajemajo akutno limfoblastno leukemijo (Maeda 2002) in transplantacijo alogenih krvotvornih celic (Johny 2002). Pri drugem primeru je bilo ugotovljeno, da ni bilo toksičnosti, ki bi jo pripisali zanamivirju in hitra izginitev simptomov gripe. Pri teh pacientih ni bilo smrtnosti zaradi gripe.

## Sevi ptičje gripe

V študiji na miših, l. 2000 je za zanamivir ugotovljena učinkovitost pri zdravljenju virusov ptičje gripe H9N2, H6N1 in H5N1, prenosljivega na sesalce (Leneva 2001).

## Rezistenca

Nastanek rezistence je redek. Do sedaj pri imunokompetentnih osebah po zdravljenju niso bili izolirani virusi rezistentni na zanamivir. Poleg tega so do sedaj vsi in vitro izbrani zanamivir rezistenčni sevi imeli zmanjšano sposobnost za življenje. Znane rezistenčne mutacije so specifične za podtip virusa in so specifične za zdravilo (McKimm-Breschkin 2003).
So dokazila za obstoj različnih vzorcev občutljivosti in za navzkrižno rezistenco med inhibitorji nevraminidaze (Mishin 2005, Yen 2005), toda do sedaj ni bilo izvedena študija, ki bi v klinični praksi evalvirala tveganje za nastanek pojava navzkrižne rezistence.

## Interakcije zdravil

Zanamivir se uporablja z inhaliranjem in se nizek nivo absorpcije zdravila odraža z nizkim nivojem v serumu in skromni sistemski ekspoziciji zdravilu po inhaliranju. Zanamivir se ne matabolizira in ima nizek potencial za klinično relevantne interakcije z zdravili (Cass 1999b). Zanamivir ni substrat niti ne napada izoencime citohroma P450 (CYP) (CYP1A1/2, 2A6, 2C9, 2C18, 2D6, 2E1 in 3A4) v mikrosomih jeter človeka (Relenza 2003). Ne obstaja teoretična osnova, da bi pričakovali metabolične interakcije med zanamivirjem in drugimi sočasno danimi sestavinami (Daniel 1999).

## Priporočila za uporabo

- Zanamivir je indiciran za zdravljenje nekomplicirane akutne bolezni, povzročene z virusi gripe A in B pri odraslih in pri otrocih (EU: 12 let in starejši; ZDA: 7 let in starejši), ki imajo simptome bolezni ne več kot 2 dni.
- Zanamivir se ne priporoča za zdravljenje pacientov, ki imajo osnovno obolenje dihalnih poti (kot je astma ali kronično obstruktivno obolenje pljuč).

Zanamivir (Relenza®) se aplicira z inhaliranjem zaradi njegove nizke biološke uporabnosti, če se jemlje peroralno. Vsak Relenza® Rotadisk vsebuje 4 v folijo dvojno ovita mehurčka, vsak od mehurčkov vsebuje 5 mg zanamivirja (plus 20 mg laktoze, ki vsebuje mlečne proteine). Vsebino vsakega od mehurčkov se inhalira s pomočjo naprave iz plastike imenovane "Diskhaler". V napravi se mehurček predre in zanamivir se razprši v zračni tok, ko pacient inhalira skozi ustnik. Količina zdravila sproščenega v respiratorni trakt je odvisna od dejavnikov pri pacientu, kot je to inspiratorni tok-flow.
Paciente je treba poučiti o načinu uporabljanja sistema za uporabo zdravila, ob tem je potrebno to ponazoriti – kar zna biti težavno ob vsakdanjem delu s pacienti. Kadar se zanamivir predpiše otrokom, zdravilo otrok jemlje le v prisotnosti odrasle osebe, ki mora jemanje nadzirati in podajati navodila.
Pojavila so se vprašanja o zmožnosti uporabe naprave za inhaliranje zdravila s strani starejših oseb. V študiji na 73 pacientih (starosti od 71 do 99 let), z oddelkov za oskrbo akutnih bolnikov, v eni veliki splošni bolnišnici, je bilo ugotovljeno, da večina starejših ljudi ne more uporabljati inhalatorske naprave in bi bilo zdravljenje starejših ljudi z zanamivirjem verjetno neučinkovito (Diggory 2001).

## Doziranje

Priporočena doza zanamivirja za zdravljenje gripe pri odraslih osebah in otrocih starosti od 7 let naprej znaša 10 mg (=2 krat na dan po 2 zaporedna vdiha enega balončka s 5mg zdravila) tekom 5 dni.
Prvi dan zdravljenja je treba vzeti 2 dozi v razmaku najmanj 2 ur. Naslednje dni se doze jemlje v razmaku 12 ur.
Pri pacietnih z okvaro ledvic korigiranje doze zdravila ni potrebno (Cass 1999a).

Pacienti z disfunkcijo pljuč, morajo vedno imeti pri sebi pripravljen hitro delujoči bronhodilatator. Če pride do težav z dihanjem, morajo prekiniti z jemanjem zanamivirja.

## Povzetek

**Zaščiteni naziv:** Relenza®
**Razred zdravila:** Inhibitor nevraminidase.
**Proizvajalec:** GlaxoSmithKline.
**Indikacije:** zanamivir je indiciran za zdravljenje nekomplicirane akutne bolezni povročene z virusi gripe A in B, pri odraslih osebah in pri otrocih (EU: 12 let in starejši; ZDA: 7 let in starejši), pri katerih so simptomim bolezni nastali pred ne več kot 2 dnevoma.
**Standardno doziranje za zdravljenje:** 10 mg (=2 krat na dan po 2 zaporedna vdiha enega balončka s 5mg zdravila) tekom 5 dni.
**Standardno doziranje za profilakso:** v večini držav zanamivir ni odobren za profilakso.
**Farmakokinetika:** Od 10 do 20% aktivne sestavine pride v pljuča, ostalo se deponira v orofarinksu. Od 4% do 17% inhalirane doze se sistemsko absorbira. Višek koncentracij v serumu, zdravilo doseže znotraj 1 do 2 ur. Omejeno se veže za plazemske proteine (<10%). Izloča se nespremenjen s sečem. Razpolovna doba v serumu po inhaliranju znaša od 2,5 do 5,1 ur.
**Opozorilo:** zanamivir se ne priporoča za zdravljenje pacientov, ki imajo osnovno obolenje dihalnih poti (kot je astma ali kronično obstrukcijsko obolenje pljuč).
**Interakcije:** na osnovi podatkov študij in vitro se predvideva, da nima klinično značilnih farmakokinetičnih interakcij z zdravili.
**Stranski učinki:** zanamivir ima dober profil varnosti in je celotno tveganje za nastanek kakršnegakoli respiratornega dogodka zelo nizko.
**Informacije za pacienta:** ni bilo dokazano, da je jemanje zanamivirja zaradi zdravljenja gripe zmanjšalo tveganje prenosa gripe na druge osebe.
Obstaja tveganje za nastanek bronhospazma, posebej pri obstoječem obolenju zračnih poti. Če pri jemanju zanamivirja nastanejo respiratorni simptomi, kot je sopihanje, otežkočeno dihanje ali pa drugi znaki, kot so simptomi bronhospazma, pacienti morajo prenehati z jemanjem zanamivirja in se obrniti k svojem zdravniku. Pacienta z astmo ali s kroničnim obstruktivnim obolenjem pljuč se mora opozoriti na omenjena tveganja in mora imeti pri sebi hitro delujoči bronhodilatator.
Pacientom, ki jim je načrtovano inhaliranje bronhodilatatorjev sočasno z zanamivirjem, se mora svetovati, da uporabijo bronhodilatator pred zanamivirjem.
Hranjenje na 25°C (77° F); dovoljeno odstopanje od 15° do 30°C (59° do 86° F).

## Viri na internetu:

USA: 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.bmjjournals.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, Campion 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
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

# Rimantadine

Bernd Sebastian Kamps in Christian Hoffmann

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

## Uvod

Rimantadin je inhibitor M2 ionskih kanalov, ki posebej inhibira replikacijo virusov gripe A tako, da moti postopek razodetja virusa. M2 inhibitorji blokirajo ionske kanačke, ki jih oblikuje M2 protein, ki se nahaja v membrani virusa (Hay 1985, Sugrue 1991). Virus gripe v celico gostitelja vstopa po z receptorjem posredovani endocitozi. Potem je potrebno acidificiranje endocističnih mehurčkov, ki omogoči ločevanje M1 proteina od ribonukleoproteinskih kompleksov. Šele potem se v jedro uvedejo ribonukleoproteinski delci po nuklearnih porah. Vodikovi ioni, ki so nujni za acidificiranje, vstopajo skozi M2 kanalčke. Rimantadin blokira kanalčke (Bui 1996).

Zdravilo je učinkovito proti vsem virusom gripe podtip A, ki so v preteklosti povzročali zbolevanje ljudi (H1N1, H2N2 in H3N2). Ni učinkovito proti virusu gripe B virus, kajti M2 protein je edinstven samo za viruse gripe A. Rimantadin ne deluje proti sevom podtipa ptičje gripe H5N1, ki v zadnjem času povzroča zbolevanje ljudi (Li 2004).

Rimantadin je učinkovit tako pri preprečevanju, kot pri zdravljenju gripe A, ki je primerljiva z učinkovitostjo amantadina, vendar ima manjši potencial za povzročitev nezaželenih učinkov (Stephenson 2001, Jefferson 2004).

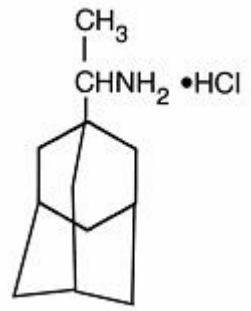
Kaže da rimantadin ne prizadeva razvoja nevtralizacijskih protiteles proti sevom virusa gripe. Toda, v eni od študiji, je bilo ugotovljeno močno zmanjšanje prisotnosti IgA v sekretu iz nosu (Clover 1991).

V nedavno objavljeni študiji so odkrili, da je v zadnjem desetletju prišlo do vznemirljivega porasta incidence rezistence virusov gripe A H3N2 na amantadin in na rimantadin. V nedavno objavljeni študiji, v kateri so pri več kot 7.000 virusih gripe dobljenih po celem svetu od leta 1994 do 2005 ocenjevali rezistenco na zdravila, se je rezistenca na amantadin in na rimantadin povečala od 0,4% do 12,3 % (Bright 2005). Virusi zbrani v letu 2004 iz Južne Koreje, Tajske, Hong Konga in Kitajske, so v teh državah pokazali pogostnost rezistence pri 15%, 23%, 70% in 74 %. Nekateri avtorji so predlagali, da je jemanje amantadina in rimantadina treba prepovedati (Jefferson 2006). Nedavno je pri pri 109 (91%) od 120 pri pacientih izoliranih virusov gripe A H3N2 v ZDA je imelo spremembe aminokislin proteina M2 na poziciji 31, kar ustreza rezistenci na amantadin in na rimantadin. Na osnovi teh rezultatov je CDC priporočil, da se v ZDA do konca sezone gripe 2005-06 amantadina in rimatadina ne uporablja, ne za zdravljenje kot tudi ne za profilakso gripe A (CDC 2006).

V večini držav rimantadin ni na voljo.

## Struktura

Kemično je rimantadin hidroklorid alfa-methiltriciklo-[3.3.1.1/3.7]decan-1-metanamin hidroklorid, molekulske teže 215,77 in ima naslednjo strukturno formulo:




## Farmakokinetika

Pri zdravih odraslih osebah, se vrh koncentracije v plazmi doseže 6 ur po peroralnem zaužitju. Po eni dozi znaša razpolovna doba eliminacije okrog 30 ur tako pri odraslih (Hayden 1985) kot pri otrocih (Anderson 1987). Po peroralnem zaužitju se rimantadin obsežno metabolizira v jetrih in se manj kot 25% doze izloči s sečem nespremenjena. Pri starejših osebah je eliminacija podaljšana, povprečne AUC vrednosti in vrh koncentracij so od 20% do 30% višje, kot pri zdravih odraslih osebah.

Pr kroničnem obolenju jeter farmakokinetika rimantadina ni v veliki meri spremenjena (Wills 1987); vendar so pri pacientih s težko insuficienco jeter, podaljšani AUC in razpolovna doba eliminacije.

Pri renalni insuficienci so v plazmi povečani metaboliti rimatadina. S hemodializo se rimatadina ne odstrani. Zaradi tega je treba dozo rimantadina zmanjšati pri pacientih s terminalno fazo bolezni ledvic. Ni potrebno dajanje dopolnitvenih doz na dan dializiranja (Capparelli 1988).

## Toksičnost

Najpogostejši nezaželeni učinki jemanja rimantadina so gastrointestinalni simptomi. Ostali stranski učinki, registrirani tekom kliničnih preiskusov (vsi <3%) so slabost, bruhanje, izguba apetita in suha usta ter simtomi s strani CŽS (nespečnost, zbeganost, nervoza). Vendar študija, o varnosti in učinkovitosti profilaktičnega dolgotrajnega jemanja v domovih za starejše osebe, ni pokazala statistično značilnih razlik med pogostnostmi gastrointestinalnih simptomov, ali simptomov s strani CŽS pri zdravljenih in pri placebo skupini (Monto 1995).

Manj pogostni nezaželeni učinki (od 0,3 do 1%) so bili driska, dispepsija, poslabšana koncentriranost, ataksija, somnolenca, agitiranost, depresija, izpuščaj, tinitus in dispnea.

Redko se lahko pojavijo krči pri pacientih z anamnezo krčev, ki ne prejemajo nobenih zdravil proti krčem. Pri teh pacientih je treba prekinit dajanje rimantadina. Simptomi izginejo hitro po prekinitvi zdravljenja z rimantadinom.

Varnost in farmakokinetika rimantadina je bila pri ledvični ali pri jetrni insuficienci evalvirana le po dajanju samo ene doze zdravila. Zaradi potencialnega kopičenja rimantadina in njegovih metabolitov v plazmi je treba biti pozoren pri zdravljenju pacientov z insuficienco ledvic ali jeter.

Pri nosečnicah so bile izvedene nezadostne kontrolirane študije evalviranja varnosti rimantadina. Zaradi tega se priporoča, da se nosečnicam rimantadin ne predpisuje. Enako tako, se zdravilo ne sme predpisovati doječim materam zaradi nezaželenih učinkov, ugotovljenih pri potomcih podgan, katerih matere so bile zdravljene z rimantadinom tekom dojenja.

Primerjalne študije kažejo, da se pri ekvivalenčnih dozah rimantadin bolje prenaša kot amantadin (Jefferson 2004). V direktni primerjavi uporabe amantadina in rimantadina v profilaktične namene, se je iz študije umaknilo več pacientov, ki so bili na amantadinu (13%), kot na rimantadinu (6%), zaradi stranskih učinkov povzročenih na centralnem živčevju (Dolin 1982).

## Učinkovitost

Rimantadin ne deluje proti sevom podtipa ptičje gripe H5N1, ki so nedavno povzročali zbolevanje ljudi (Li 2004). Rimantadin je učinkovit tako pri prevenciji, kot pri zdravljenju okužbe za gripo povzročene z virusom gripe A-"klasičnim" humanim sevom (H1N1, H2N2 in H3N2). Učinkovitost rimantadina je primerljiva z z amantadinom. V Cochraneovem pregledu 3 placebo-kontroliranih preizkusov profilaktičnega učinka rimantadina je rimantadin imel le zmerne učinke na zbolele za gripo in na zbolele za gripi podobnim obolenjem (Jefferson 2006). Pri zdravljenju, rimantadin značilno skrajša trajanje vročine, vendar nima, ali v najboljšem primeru ima zmeren učinek na izločanje virusa gripe A iz nosu. Nizka učinkovitost rimantadina skupaj z relativno visoko stopnjo nezaželenih učinkov, je avtorje tega teksta pripeljala do zaključka, da je potrebno preprečiti uporabo obeh zdravil, ki blokirajo M2 ionske kanalčke, rimantadin in amantadin pri sezonski in pri pandemični obliki gripe (Jefferson 2006) (glej tudi CDC priporočilo v Uvodu).

## Zdravljenje

V zgodnjih preizkusih, v katerih so bili vključeni pacienti z nekomplicirano gripo povzročeno s podtipom A H3N2 je bilo zdravljenje z rimantadinom v primerjavi s placebom (200 mg/dnevno tekom 5 dni) povezano z značilnim zmanjašanjem titrov virusa izločenih iz nosu, z zmanjšanjem maksimalne temperature, zmanjšanjem časa do padca vročine (povprečno 37 ur krajši) in zmanjšanjem sistemskih simptomov (Hayden 1986). Izgleda da je rimantadin relativno varen, celo pri cepljenih starejših osebah, ki živijo v ustanovah za starejše občane (Monto 1995). Pri tej populaciji se priporoča zmanjšana doza do 100 mg/dnevno. Pri eksperimentalno okuženih odraslih osebah, rimantadin nima učinka na zamašenost nosu, mukociliarno čiščenje, znake ali simptome s strani nosu ali na simptome ali znake otoloških komplikacij (Doyle 1998).

## Profilaksa

Stopnje učinkovitosti v preizkusih zdravila za profilakso so zelo različne. V pregledu kliničnih študij je ugotovljeno, da ima rimantadin 64% učinkovitost pri prevenciji in značilno skrajša trajanje vročine za 1,27 dni (Demicheli 2000). Rimantadin je učinkovit pri otrocih (Clover 1986, Crawford 1988).

## Rezistenca

Točkaste mutacije na M genu povzročajo spremembe aminokislin v proteinu M2, ki lahko pripeljejo do visoke rezistance na rimantadin. Mutanti so virulenčni in so se pokazali kot enako prenosljivi kot so to divji virusi in lahko povzročijo tipično gripozno obolenje. Takšni sevi lahko nastanejo pri 1/3 zdravljenih pacientov, pri imunokompromitiranih pa je ta procent celo večji (Englund 1998). Rezistenčne viruse gripe A (H3N2) je možno

izolirati pri otrocih, zdravljenih z rimantadinom in pri odraslih osebah že 2 dni po začetku zdravljenja (Hayden 1991).

Prenosljivost je pomemben dejavnik pri jemanju rimantadina. V eni od zgodnjih študiji, je bila dokazana neuspešnost pri prevenciji okužbe za gripo tekom očitnega prenosa rezistenčnih sevov virusa. V študiji je zaključeno, da rimantadin ni učinkovit za zaščito družinskih članov pred okužbo za gripo A (Hayden 1989).

Virus ptičje gripe podtip H5N1, ki je bil povezan z zbolevanjem ljudi in pri otrocih v vzhodni Aziji, v obdobju od konca l. 2003 in začetka l. 2004, je rezistenčen na rimantadin (asparaginske rezidue na poziciji 31 proteina M2) (Li 2004).

V zadnjem desetletju se je povečala rezistenca na amantadin in na rimantadin od 0,4 % do 12,3 % (Bright 2005).

## Interakcije z zdravili

Bistvene interakcije med rimantadinom in drugimi zdravili, niso bile ugotovljene. Kaže, da cimetidin zmanjšuje izločanje rimantadina za 18% (Holazo 1989). Acetaminophen znižuje vrh koncentracije in vrednosti AUC rimantadina za 11 %. Aspirin zmanjšuje višek koncentracij v plazmi in AUC rimantadina za približno 10%.

## Priporočila za uporabo

V EU se uporaba zdravil, ki vsebujejo rimantadin, odobri na nacionalni ravni (za dodatne informacije glej deklaracijo zdravila).

V ZDA je uporaba rimantadina dovoljena za profilakso pri odraslih in pri otrocih. Uporaba za zdravljenje je odobrena samo pri odraslih. Rimantadine (Flumadine®) je v obliki 100 mg film-obloženih tablet in v obliki sirupa za peroralno uporabo.

## Odrasli

V ZDA je priporočena doza zdravila za **profilakso** in **zdravljenje** 100mg.

Zmanjšana dnevna doza se priporoča pri pacientih z

- težko disfunkcijo jeter
- ledvično odpovedjo (CrCl ≤10 ml/min)
- starejših oskrbovancih ustanov za nego (Patriarca 1984, Monto 1995).

Paciente s kakršnokoli stopnjo insuficience ledvic se mora pozorno spremljati in po potrebi spremeniti dozo zdravila.
Za zdravljenje je potrebno začeti jemati rimantadin znotraj 48 ur po pojavu znakov in simptomov okužbe za gripo A. Zdravljenje mora trajati približno 7 dni po pojavu začetnih simptomov.

## Otroci

V ZDA je odobrena uporaba rimantadina le za profilaktične namene. Otroci mlajši od 10 let prejmejo 5 mg/kg telesne teže, vendar ne več kot 150mg. Otroci v starosti 10 let in starejši prejmejo dozo za odrasle.

## Opozorila

Pri pacientih z epilepsijo je potrebno biti pozoren pri predpisovanju rimantadina.

## Povzetek

**Zaščiteno ime:** Flumadine®
**Razred zdravila:** inhibitor M2
**Indikacije:** profilaksa (odrasli in otroci) in zdravljenje (samo odrasli) okužbe za gripo A. Z zdravljenjem je treba začeti znotraj 48 ur po pojavu simptomov.
**Standardno doziranje pri zdravljenju:** 100 mg.
Potrebno je zmanjšanje dnevne doze do 100 mg dnevno pri pacientih s težko disfunkcijo jeter, z odpovedjo ledvic (CrCl ≤10 ml/min) in pri starejših osebah, ter pri oskrbovancih domov za starejše občane.
**Standardno doziranje za profilakso:** 100 mg.
Potrebno je zmanjšanje dnevne doze do 100 mg dnevno pri pacientih s težko disfunkcijo jeter, z odpovedjo ledvic (CrCl ≤10 ml/min) in pri starejših osebah, oskrbovancih domov za starejše občane. Otroci mlajši od 10 let prejmejo 5 mg/kg telesne teže vendar ne več kot 150 mg. Otroci starosti 10 let in več, prejmejo dozo za odrasle.
**Farmakokinetika:** vrh koncentracije v plazmi je 6 ur po peroralnem jemanju. Razpolovna doba izločanja znaša 30 ur. Izločanje je podaljšano pri starejših osebah. Zdravilo se znatno razkraja v jetrih – manj kot 25% se ga izloči nespremenjenega s sečem. Pri pacientih s težko infuficienco jeter ali ledvic je zdravilo v plazmi v povečanih koncentracijah.
**Interakcije:** ni značilnih interakcij.
**Stranski učinki:** simptomi s strani prebavil.

## 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

# Amantadine

Bernd Sebastian Kamps in Christian Hoffmann

Prevod: Marko Kovačević

(Zelene povezave: Brezplačni članki s polnim tekstom)

Amantadin ovira replikacijo virusa gripe tako, da preprečuje razodevanje virusa znotraj celice. Podobno rimantadinu je amantadin M2 inhibitor, ki blokira kanalčke, ki jih je oblikoval M2 protein, ki okroža virusno membrano (Hay 1985, Sugrue 1991). Virus gripe vstopa v celico gostitelja s pomočjo endocitoze posredovane z receptorji. Nato je potrebno acidificiranje endocističnih mehurčkov, da bi prišlo do ločevanja M1 proteina od ribonukleoproteinskih komplesov. Edino pod temi pogoji ribonukleinski delci vstopajo v nukleus skuzi nuklearne pore. Vodikovi ioni, ki so nujni za acidficiranje, prehajajo skozi M2 kanalčke. Amantadin blokira kanalčke(Bui 1996).

Amantadin je učinkovit proti vsem podtipom virusa gripe A, ki so v preteklosti povzročali zbolevanje ljudi (H1N1, H2N2 in H3N2), vendar ni učinkovit proti virusom gripe B, kajti protein M2 je edinstven za viruse gripe A. Tako pri prevenciji, kot tudi pri zdravljenju gripe A ima amantadin podobno učinkovitost, kot jo ima rimantadin (Stephenson 2001, Jefferson 2004). Primerjalne študije kažejo, da so nezaželeni učinki pri uporabi amantadina značilno pogostejši, kot so pri uporabi rimantadina (Jefferson 2004). Amantadin ne deluje proti sevom ptičje gripe podtipa H5N1, ki so nedavno povzročali zbolevanje ljudi (Li 2004). Razen proti gripi, je amantadin lahko indiciran za zdravljenje Parkinsonove bolezni in z zdravili povzročenih ekstrapiramidalnih reakcij. Poleg tega, kaže pomožne učinke skupaj z interferonom pri zdravljenju kroničnega hepatitisa C, pri pacientih, pri katerih druga terapija kroničnega hepatitisa C ni bila uspešna (Lim 2005).

Glede dnevne cene, ki znaša 0,50 EUR na dan, je v nekaterih državah Evrope amantadin daleč najcenejše zdravilo za zdravljenje gripe A, v primerjavi z dnevnimi stroški za rimantadin 5 EUR ali pa za oseltamivir 7 EUR.

Uporaba amantadina povzroča hitro nastajanje variant povzročitelja, ki so rezistenčne na zdravilo. Rezistenčni izolirani sevi povzročitelja gripe A so genetično stabilni in popolnoma prenosljivi. Imajo patogeni potecial, ki je podoben izolatom divjih virusov. Pacienti z zmanjšano imunsko sposobnostjo dalj časa izločajo rezistenčni virus (Boivin 2002). Na osnovi študije, v kateri so proučevali več kot 7.000 vzorcev virusov gripe A, ki so bili zbrani v obdobju od l. 1994 do 2005, se je povečala rezistenca na amantadin in na rimantadin od 0,4% do 12,3 % (Bright 2005). Vzorci virusov, ki so bili zbrani l. 2004 so pokazali obstoj rezistence v Južni Koreji pri 15%, na Tajskem pri 23%, v Hong Kongu pri 70% in na Kitajskem pri 74%. Nekateri avtorji so predlagali prepoved uporabe amantadina in rimantadina (Jefferson 2006). Nedavno je v ZDA pri izolatih virusov gripe A H3N2, najdenih pri pacientih pri 109 od 120 (91 %), ugotovljena sprememba aminokislin v proteinu M2 na poziciji 31. To se nanaša na rezistenčnost na amantadin in na rimantadin. Na osnovi teh rezultatov je CDC priporočil, da se v ZDA do konca sezone gripe 2005-06, niti amantadina niti rimantadina ne uporablja, ne za profilakso kot tudi ne za zdravljenje (CDC 2006).

## Farmakokinetika

Amantadin se dobro resorbira po peroralni poti, maksimalne koncentracije zdravila (Cmax) so v direktni povezavi z doziranjem zdravila do 200 mg/dnevno. Doze pod 200

mg/dnevno lahko povzročijo nesorazmeren porast Cmax. Pri zdravih prostovoljcih je bil vrh koncentracije dosežen po 3 urah, razpolovna doba pa je znašala 17 ur (razpon: od 10 do 25 ur). Amantadin se izloča prvenstveno nespremenjen s sečem, s pomočjo glomerulne filtracije in s tubularno sekrecijo.

Pri osebah, ki so starejše od 60 let, je zmanjšan očistek plazemskega amantadina, podaljšana je razpolovna doba ter so povečane koncentracije zdravila v plazmi. Klirens je zmanjšan tudi pri pacientih z renalno insuficienco: razpolovna doba izločanja je 2 do 3-krat in več, daljša, kadar je klirens kreatinina manjši od 40ml/min in v povprečju znaša 8 dni pri pacientih na kronični hemodializi. S hemodializo se amantadina ne odstrani.

Stopnja izločanja amantadina se hitro poveča, kadar je seč kisel, dajanje zdravil, ki seč zakisajo, lahko poveča eliminiranje zdravila iz telesa.

## Toksičnost

Pomembni stranski učinki so simptomi s strani prebavil, v glavnem siljenje na bruhanje, tudi bruhanje, driska, zaprtje in izguba apetita. Poleg tega ima amantadin širok razpon toksičnih učinkov, ki jih je treba deloma pripisati antiholinergičnim učinkom zdravila. Pri precejšnjem številu pacientov, ki so bili zdravljeni 5 dni, so se pojavili reverzibilni stranski učinki s strani CŽS (van Voris 1981). Pojav nezaželenih učinkov je namreč povezan z doziranjem zdravila in so nezaželeni dogodki so posebej pogosti pri starejših osebah, ki že imajo poslabšano funkcijo ledvic. Stranski učinki se začnejo znotraj 2 dni po začetku jemanja zdravila, običajno izginejo hitro po prekinitvi zdravljenja.

Toksičnost za CŽS se lahko manifestira kot zbeganost, razdražljivost in nespečnost. Tekom štiri tedenskega preiskusa profilakse so se ti simptomi pojavili pri 33% mladih osebah (Bryson 1980). Ugotovljena je bila zmanjšana sposobnost vzdrževanja pozornosti pri opravljanju nalog. Ostali nezaželeni učinki s strani CŽS so agitiranost, težave v koncentraciji, nespečnost in znižan prag za krče. Pri direktnem primerjanju uporabe amantadina in rimantadina za profilaktične namene, se je zaradi stranskih učinkov s strani CŽS iz študije umaknilo več pacientov, ki so jemali amantadin, kot se jih je pri rimantadinu (13% nasproti 6% na rimantidinu) (Dolin 1982).

Manj pogosto (1-5%) prijavljene nazaželjene reakcije na zdravilo so: depresija, anksioznost in iritabilnost, halucinacije, confuzija, anoreksija, suha usta, zaprtje, ataksija, livedo reticularis, periferni edemi, ortostatska hipotenzija, glavobol, zaspanost, slabe sanje, agitiranost, suhi nos, driska in utrujenost (Symmetrel 2003).

Zaradi predoziranja amantadina so registrirani smrtni primeri. Najnižja prijavljena akutna letalna doza je znašala 1 gram. V preteklosti so nekateri pacienti poskušali napraviti samomor s prevelikimi dozami amantadina. Zaradi tega se zdravilo predpisuje v minimalni količini (Symmetrel 2003).

Akutno toksičnost je možno pripisati antiholinergičnim učinkom amantadina. Predoziranje zdravila je povzročilo toksičnost za kardiovaskularni, respiratorni, ledvični sistem ali CŽS. Ne obstaja specifični antidot. Za več informacij glej deklaracijo zdravila (Symmetrel 2003).

## Učinkovitost

V Cochranejevem pregledu 15 placebo preizkusov o profilaktičnem učinku amantadina, je amantadin preprečil 61% primerov gripe in 25% primerov gripi podobnih obolenj, toda ni imel učinka na asimptomatsko zbolele (Jefferson 2006). Pri uporabi amantadina za zdravljenje je značilno skrajšanje trajanja vročine (za 0,99 dni), vendar nima učinka na

izločanje virusa gripe A iz nosu. Nizka učinkovitost amantadina, skupaj z relativno visoko stopnjo nezaželenih učinkov je pripeljala do predloga avtorjev, da se prepove uporaba amantadina v sezonskih epidemijah in v pandemiji gripe (Jefferson 2006) (glej tudi CDC priporočila v Uvodu).

## Rezistenčnost

Točkaste mutacije na M genu, vodijo k spreminjanju amino kislin na transmembranski regiji proteina M2 in povzročajo visoki nivo rezistence na amantadin. Poznano je, da je v to vključenih pet aminokislinskih koncev 26, 27, 30, 31 in 34 (Holsinger 1994). Uporaba amantadina za zdravljenje je bila povezana s hitrim pojavljanjem rezistenčnih virusov, ki so zmožni prenosa. To je ogrozilo potencial uporabe zdravila za profilakso in njegovo učinkovitost pri zdravljenju (Fleming 2003). Mutanti so enako virulenčni in kužni kot so divji virusi. Pri ptičjem modelu so mutanti še stabilni in po večjem številu pasaž v pticah, ne kažejo nobene nagnjenosti k vračanju v divji tip (Bean 1989). Omenjeni rezultati kažejo, da lahko rezistenčni mutanti potencialno ogrožajo učinkovito uporabo amantadina pri obvladovanju epidemije gripe.

## Interakcije zdravil

Amantadin poveča sedacijski učinek alkohola in drugih pomirjevalnih zdravil, kot so benzodiazepini, triciklični antidepresivi, diciklomin, določeni antihistaminiki, agonisti opiatov in določena antihipertenzijska zdravila. Takšne kombinacije lahko povzročijo vrtoglavico, zmedenost, lahko omotičenost, ali omedlevico.

Sočasno dajanje kinina ali kinidina skupaj z amantadinom zmanjšuje izločanje amantadina preko ledvic za okrog 30% (Gaudry 1993).

Sočasno dajanje s tioridazinom pri starejših pacientih s Parkinsonovo boleznijo lahko poslabša tremor.

## Priporočila za uporabo

Amantadin, ne preprečuje popolnoma imunskega odgovora gostitelja na okužbo z virusom gripe A (Sears 1987). Pri posameznikih, ki jemljejo zdravilo, se lahko razvije imunski odgovor na naravno bolezen ali na cepljenje in so lahko zaščiteni pred antigensko sorodnimi virusi.

### EU

V EU so indikacije za zdravljenje gripe A različne od države do države (npr. je indiciran za zdravljenje in/ali za profilakso pri odraslih; ali odraslih in otrocih; ali samo pri odraslih in najstnikih). Prosimo, da to preverite v deklaraciji zdravila.

### ZDA

V ZDA je amantadin indiciran za **zdravljenje** nekomplicirane bolezni respiratornega trakta povzročene s sevi virusa gripe A. Z zdravljenjem je treba začeti čim prej, po možnosti znotraj 24 do 48 ur po pojavu simptomov in se ga nadaljuje do izginotja kliničnih znakov.

Amantadin je indiciran tudi za **profilakso** dokler ne pride do znakov in simptomov okužbe z virusom gripe A v primerih, kadar ni izvedljivo cepljenje ali pa je cepljenje kontraindicirano ali cepiva ni. Profilaktično jemanje se mora začeti v pričakovanju pojava epidemije gripe A in pred ali po kontaktu z osebami zbolelimi za respiratornim obolenjem povzročenim z virusom gripe A.

Jemanje amantadina traja najmanj 10 dni po poznani eksponiranosti. Kadar se s profilakso začne skupaj s cepljenjem z inaktiviranim cepivom proti gripi A, je jemanje treba nadaljevati še 2 do 4 tedne po cepljenju (to je dokler se ne ustvari imunski odgovor s protitelesi). Kadar inaktivirano cepivo proti virusu gripe A ni dostopno ali je kontraindicirano, je treba amantadin jemati ves čas trajanja okužbe za gripo A v skupnosti, zaradi nevarnosti ponovne ali nepoznane eksponiranosti.

**Dnevna doza** amantadina za odrasle osebe je 200 mg; dve 100 mg tableti (ali pa 4 čajne žličke sirupa) enkrat na dan. Dnevno dozo je mogoče razdeliti na 2 krat dnevno po 1 tableto 100 mg. Če se pojavijo učinki na CŽS pri enkratni dozi zdravila, je potrebno dozo razdeliti kar bo zmanjšalo takšne težave. Pri osebah starejših od 65 let je dnevna doza zdravila 100 mg. Nizka doza amantadina (100 mg/dan) zmanjša toksičnost in lahko obdrži profilaktično učinkovitost, tako kot je to pri dozi 200 mg/dan (Sears 1987). V eksperimentalni študiji, izvedeni na 78 subjektih, so bile uporabljene doze 50 mg, 100 mg ali 200 mg/dan in niso ugotovili značilnih razlik med temi skupinami pri zbolevanju za gripo ali pri izločanju virusa (Reuman 1989).

Pri starejših osebah, oskrbovacih inštitucij za oskrbo, je na zmanjšanje nezaželenih učinkov amantadina učinkovito delovalo individualno doziranje na osnovi pacientovega očistka kreatinina (Kolbe 2003).

Pri **pediatričnih pacientih** izračunamo spodnjo celotno dnevno dozo na osnovi 4,4 do 8,8 mg/kg/dan (2 do 4mg/lb/dan). Upoštevajoč nizko učinkovitost amantadina in visoko tveganje za pojav nezaželenih učinkov s strani prebavil ali centralnega živčevja ga avtorji ne priporčajo za otroke.

## Opozorila

Amantadin je kontraindiciran pri težki oslabitvi ledvic in pri pacientih z epilepsijo. Poleg tega ga je treba zelo pozorno predpisovati starejšim osebam (oslabitev funkcije ledvic?).

Amantadin lahko povzroči midriazo in se ga ne sme dajati pacientom z nezdravljenim glavkomom.

Za amantadin ni ugotovljeno, da je varen za nosečnice.

Doziranje amantadina, mora biti zelo pazljivo pri bolnikih s kongestivno boleznijo srca, perifernimi edemi, ali z ortostatsko hipotenzijo. Potrebna je pozornost pri pacientih z anamnezo o ponavljajočih se ekcematoznih izpuščajih ali pri pacientih s psihozo ali s težko psihonevrozo, ki ne jemljejo kemoterapijo (Symmetrel 2003).

## Povzetek

Amantadin je na voljo v obliki tablet po 100 mg zdravila ali v obliki kapsul, ter v obliki sirupa, ki vsebuje 50 mg/5ml.

**Razred zdravila:** inhibitor M2.

**Indikacije:** zdravljenje in prevencija gripe A.

**Doziranje:** 100mg za zdravljenje kot tudi za profilakso. Za profilakso je amantadin potrebno začeti jemati čim prej po ekspoziciji in se nadaljuje najmanj 10 dni.

**Specialno doziranje:** osebe z zmanjšano ledvično funkcijo in starejše osebe morajo prejmati nižje doze (ali manj pogostne doze).

**Farmakokinetika:** dobro se absorbira, vrh koncentracije je po 3 urah in razpolovna doba 17 ur. Izloča se nespremenjen s sečem s pomočjo glomerulne filtracije in tubulne sekrecije. Osebe, ki imajo znižan klirens kreatinina v starosti >60 let in pacienti z renalno insuficienco: razpolovna doba se podaljša, kadar je klirens kreatinina manjši od 40ml/min. Amantadin se ne odstrani s hemodializo.

**Kontraindikacije:** psihoza. Pacienti z nezadostno zdravljenimi epileptičnimi epizodami.

**Interakcije:** stimulanti centralnega živčevja; kinin in kinidin; tioridazin.

**Stranaski učinki:** simptomi s strani prebavil in simptomi CŽS.

**Komentarji/Opozorila:** ni bilo študij evalvacije varnosti amantadina pri nosečnicah. Amantadina se ne sme predpisati nosečnicam.

Amantadin se v majhnih koncentracijah izloča z mlekom. Čeprav ni informacij o učinkih na novorojenčke, proizvajalec priporoča veliko pozornost pri predpisovanju zdravila doječim materam.

Pacientom, ki sprejemajo amantadin, ki opazijo učinke na centralnem živčevju ali dobijo nejasen vid se mora prepovedati vožnjo ali delo na nalogah, pri katerih je potrebna brezhibna motorična koordinacija.

Amantadin se hrani na sobni temperaturi od 15 do 30°C (59 in 86°F).

## Viri na internetu :

USA: 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