

# **Protocol per a la utilització d'antivirals per al tractament i prevenció de la grip pel virus pandèmic (H1N1) 2009**

**Els continguts del pla estan subjectes a actualització a mesura que es disposi de nova informació**

**(Per assegurar-vos que sigui la darrera versió, consulteu el web del**

**Departament de Salut:**

**<http://www.gencat.cat/salut/>**)

**Protocol actualitzat el 23 de desembre de 2009**

## **Modificacions principals introduïdes en aquest document en relació a la versió de 30 de setembre de 2009**

Aquest document incorpora la modificació de l'apartat referent a les **dosís recomanades d'oseltamivir en el tractament dels nens menors d'un any**, d'acord amb el que consta a la fitxa tècnica vigent de Tamiflú.

## Sumari

Modificacions principals introduïdes en aquest document en relació a la versió de 30 de setembre de 2009.....	2
1. Introducció .....	4
2. Indicacions d'ús d'antivirals en la fase 6 de pandèmia.....	7
2.1. Tractament dels casos sospitosos que requereixin hospitalització.....	8
2.2. Tractament de dones embarassades.....	8
2.3. Tractament de nens menors d'un any d'edat .....	10
2.4. Tractament dels casos que no requereixen hospitalització.....	11
2.5. Profilaxi del personal sanitari que ha tingut contacte no protegit amb casos.....	12
2.6. Profilaxi postexposició d'una embarassada que és contacte proper d'un cas sospitós o confirmat .....	13
2.7. Profilaxi postexposició quan es detectin 3 o més casos en residències geriàtriques, centres sociosanitaris o institucions tancades amb persones en les quals la grip podria tenir conseqüències greus .....	15
3. Annex: inhibidors de la neuraminidasa.....	15
Taula 1. Dosis dels inhibidors de la neuraminidasa per a tractament i profilaxi.....	18
Taula 2. Reaccions adverses, interaccions i contraindicacions dels inhibidors de la neuraminidasa. ....	19
4. Bibliografia .....	20

## 1. Introducció

Si bé la vacunació és l'estratègia principal de prevenció de la grip, és previsible que, almenys en les primeres fases del període pandèmic, no es disposi de vacuna.

En l'actualitat estan comercialitzades dues famílies de fàrmacs antivirals, els inhibidors de la proteïna M2 i els inhibidors de la neuraminidasa. **Els inhibidors de la proteïna M2 no s'han d'utilitzar per al nou virus A(H1N1), ja que és resistent.**

Els fàrmacs antivirals poden utilitzar-se per a la prevenció i el tractament de la grip amb la qual cosa es pot aconseguir una disminució de la morbiditat i mortalitat. Gani *et al.* han estimat que la reducció de la mortalitat quan els antivirals s'administren precoçment (durant les primeres 36 o 48 hores de les manifestacions clíniques) als casos pot ser del 50%. Tanmateix, els seus efectes preventius es limiten al període en que s'està prenent el fàrmac, per la qual cosa cal delimitar amb precisió les indicacions profilàctiques.

A més, l'ús de fàrmacs antivirals comporta el risc de crear resistències quan s'utilitzen a gran escala o inadequadament.

Per tant, en les condicions actuals, la utilització d'aquests fàrmacs s'ha de fer d'acord amb els objectius de Salut Pública per a cada una de les fases de la pandèmia.

Per aquest motiu cal fer un ús racional dels fàrmacs antivirals disponibles, d'acord amb el coneixement científic que en tenim.

### En relació a la grip estacional o epidèmica cal recordar que:

- El període d'incubació (temps en què una persona està infectada però no ha desenvolupat els símptomes de la grip epidèmica) és habitualment d'1 a 4 dies. Per a la grip causada pel nou subtipus A(H1N1) es considera que el màxim pot ser de fins a 7 dies.
- Els adults són potencialment infecciosos (poden contagiar) des de 24-48 hores abans de desenvolupar els símptomes fins a 4-5 dies després d'iniciar-los. Per a la grip A del nou subtipus es considera que la transmissibilitat pot anar des d'un dia abans fins a què transcorrin 7 dies després de l'inici de la simptomatologia.
- El període de transmissió es pot allargar més si es tracta de nens o d'adults immunodeprimits o que tenen malaltia de base.
- El nombre bàsic de reproducció ( $R_0$ ) està habitualment entre 1,8 i 2,0. Aquesta xifra indica el nombre de persones susceptibles que de mitjana s'infectaran (en el supòsit que no hi hagi immunitat prèvia en la població) en entrar en contacte amb una persona malalta de grip.
- El temps de generació és el temps mitjà entre l'inici del quadre clínic d'un cas i el inici del quadre clínic d'un cas secundari a aquest. Permet mesurar l'explosivitat epidèmica o rapidesa en la propagació d'una epidèmia. En la grip, aquest període sol ser de 3 dies (més curt que el període d'incubació). Per això les epidèmies de grip tenen una disseminació molt ràpida.

## Els mecanismes principals de transmissió de la grip són:

### *Transmissió per gotes*

- Els virus gripals es transmeten predominantment per gotes grans ( $> 5 \mu\text{m}$ ).
- Les gotes grans s'expulsen tossint, parlant i esternudant, i no viatgen per l'aire més enllà d'un metre.
- Per transmetre-les, aquestes gotes requereixen proximitat entre la persona font i el possible receptor. No queden suspeses a l'aire; han d'entrar en contacte directe amb les mucoses oral, nasal o conjuntival.

### *Transmissió directa per contacte*

- Es desconeix la proporció de transmissió del virus gripal per contacte directe, però aquesta via de transmissió és clarament possible.
- El contacte directe suposa el contacte de pell, com ara per les mans, entre una persona infectada i una de susceptible.
- El virus gripal pot sobreviure 24-48 hores en superfícies ambientals no poroses, fins a 8-12 hores en roba i paper i fins a 5 minuts en les mans. La transmissió més habitual de pen del contacte de les mans amb aquestes superfícies i el contacte posterior de les mans contaminades amb les mucoses nasal, oral o conjuntival.

### *Transmissió aèria*

- En alguns treballs s'ha suggerit la transmissió aèria del virus gripal (via nuclis goticulars de menys de 5 µm de diàmetre, que queden suspesos a l'aire i poden viatjar alguns metres). En experiments realitzats en animals s'ha descrit aquesta via de transmissió, però en humans les evidències que donen suport a la transmissió aèria són limitades i referides a espais tancats i poc ventilats en què també es pot haver produït la transmissió per contacte o per gotes.
- No hi ha cap evidència que els nuclis goticulars amb virus de la grip es desplacin llargues distàncies pels sistemes de ventilació, com pot succeir en el cas d'altres virus o del bacil de la tuberculosi.

## **2. Indicacions d'ús d'antivirals en la fase 6 de pandèmia**

La característica més important d'aquesta fase és que hi ha una transmissió elevada i sostinguda del virus pandèmic en la població general d'almenys tres països de dues regions de l'OMS.

L'objectiu de Salut Pública en aquesta fase és reduir el impacte de la pandèmia tant com sigui possible.

Si bé es pot esperar que transcorreguts uns mesos des de l'inici d'aquesta fase (11 de juny de 2009) es disposi d'una vacuna, fins que no n'hi hagi, els únics fàrmacs específics que es poden utilitzar són els antivirals.

En aquesta fase els antivirals disponibles s'utilitzaran preferentment per al tractament precoç (abans de 48 hores de l'inici dels símptomes) dels casos i es prioritzarà el tractament dels malalts hospitalitzats, així com també el dels pacients que per les seves característiques pertanyen als grups de risc de presentar complicacions.

Si han transcorregut més de 48 hores des de l'inici de la simptomatologia però l'estat del malalt requereix hospitalització també caldrà igualment iniciar el tractament amb antivirals.

En aquesta fase els fàrmacs antivirals s'utilitzaran en les situacions següents:

## **2.1. Tractament dels casos sospitosos que requereixin hospitalització**

El fàrmac d'elecció és l'oseltamivir, que s'administrarà als casos sospitosos i confirmats. Si es tracta d'un pacient infectat per VIH cal seguir la mateixa recomanació.

Si el cas sospitós o probable es descarta es suspendrà el tractament.

## **2.2. Tractament de dones embarassades**

La presentació clínica de la grip pel virus pandèmic (H1N1)2009 en embarassades és habitualment la mateixa que en dones no embarassades. La majoria de les dones embarassades que pateixin la grip per aquest virus seguiran un curs clínic clínicament lleu i no complicat. En alguns casos però, la malaltia pot progressar ràpidament a una insuficiència

respiratòria greu, pneumònia i/o complicar-se secundàriament amb sobreinfeccions bacterianes. En relació amb la infecció materna complicada o greu, pot haver-hi pèrdua de benestar fetal

L'embaràs no és una contraindicació per a l'ús d'oseltamivir o zanamivir. Els beneficis potencials en aquesta situació superen els riscos teòrics de l'ús d'aquests antivirals. L'inici del tractament no s'ha de retardar esperant el resultat de les proves diagnòstiques virals.

Si han transcorregut més de 48 hores des de l'inici de la simptomatologia però l'estat de la malalta requereix hospitalització també caldrà igualment iniciar el tractament amb antivirals.

El tractament d'elecció seria l'oseltamivir en la mateixa dosi que per al tractament de la resta de població adulta (75 mg cada 12 hores durant 5 dies). També es pot utilitzar alternativament el zanamivir (10 mg (= 2 inhalacions) cada 12 hores durant 5 dies).

Cal tenir present que l'evidència de la utilització d'oseltamivir i zanamivir en dones embarassades és escassa (és a dir, que hi ha molt pocs estudis clínics sobre la seva seguretat en aquesta població), per la qual cosa cal informar a la pacient i compartir amb ella la decisió d'iniciar el tractament.

En el cas que el resultat de les proves diagnòstiques descarti infecció per la grip pandèmica (H1N1) 2009, es pot considerar aturar el tractament antiviral immediatament.

La biodisponibilitat oral de zanamivir és molt baixa, la qual cosa indica que l'exposició sistèmica és considerablement més baixa que a oseltamivir i, per tant, l'exposició fetal seria menor. Això faria que zanamivir fos, aparentment, el fàrmac d'elecció en dones

embarassades, però els experts opinen que, en el cas d'una afectació sistèmica important de la mare, l'oseltamivir podria oferir avantatges i per això és l'antiviral recomanable.

### 2.3. Tractament de nens menors d'un any d'edat

La informació de què es disposa sobre l'ús d'oseltamivir en menors d'un any és escassa. El zanamivir, atès que només està disponible per a l'administració per via inhalada, no és adequat per al tractament d'aquests nens.

D'acord amb el que consta a la fitxa tècnica vigent de Tamiflú®, les dosis recomanades per al tractament dels nens de menys d'un any en funció del pes corporal són les que s'indiquen a la taula següent:

Edat	Posologia recomanada per al tractament durant 5 dies
> 3 mesos a 12 mesos	3 mg/kg dues vegades al dia
> 1 mes a 3 mesos	2,5 mg/kg dues vegades al dia
de 0 a 1 mes	2 mg/kg dues vegades al dia

L'administració d'oseltamivir a nens de menys d'un any d'edat s'ha de realitzar a criteri del metge responsable després de considerar el benefici potencial del tractament davant de qualsevol risc potencial per al nen.

Atès el risc de les infeccions gripals en nens petits i les poques dades amb oseltamivir, els nens menors d'un any han de ser tractats sota una estricta supervisió mèdica.

## 2.4. Tractament dels casos que no requereixen hospitalització

Si es tracta de casos dels quals hi ha un fort sospita clínica i/o epidemiològica de que siguin casos produïts pel virus pandèmic però que no requereixen hospitalització caldrà administrar tractament només si pertanyen a algun dels grups de risc de presentar complicacions per la grip com ara:

- Dones embarassades
- Pacients amb malaltia pulmonar crònica (inclosa displàsia bronco-pulmonar, fibrosi quística i asma moderat-greu persistent)
- Pacients amb malaltia cardiovascular crònica (exclosa la hipertensió)
- Pacients amb diabetes mellitus tipus I i tipus II amb tractament farmacològic
- Insuficiència renal moderada-greu
- Pacients amb hemoglobinopaties i anèmies moderades-greus
- Pacients amb asplènia
- Pacients amb malaltia hepàtica crònica avançada
- Pacients amb malalties neuromusculars greus
- Pacients amb immuno supressió (inclosa l'originada per la infecció pel VIH o per fàrmacs o en els receptors de transplantaments)
- Pacients amb obesitat mòrbida (índex de massa corporal igual o superior a 40)
- Menors de 18 anys que reben tractament continuat amb àcid acetilsalicílic, per la possibilitat de desenvolupar una síndrome de Reye

## 2.5. Profilaxi del personal sanitari que ha tingut contacte no protegit amb casos

La transmissió del virus pandèmic (H1N1)2009 és per gotes i per contacte, com passa amb el virus de la grip epidèmica.

El personal sanitari i els serveis relacionats han d'adoptar les mesures de precaució per evitar la transmissió per contacte i per gotes (vegeu el protocol per a la prevenció de la infecció nosocomial) i ha d'utilitzar protector respiratori de partícules tipus FFP3 quan hagin de realitzar en aquests malalts maniobres que generin aerosols. Quan es té contacte amb un cas sospitós o confirmat de grip virus pandèmic (H1N1)2009 que tús enèrgicament i que no segueix les recomanacions d'higiene respiratòria es recomana que utilitzi el protector respiratori FFP2.

Per tant, s'ha de valorar l'opció de profilaxi postexposició només en aquelles situacions en què no s'ha adoptat les precaucions corresponents i hi hagi hagut una exposició de risc amb un cas sospitós o confirmat (intubació, maniobres reanimació, presa mostres respiratòries, ventilació manual, aspiració nasofaríngea i traqueal, broncoscòpia, nebulitzacions, inducció esput, fisioteràpia tòrácica, cures de traqueotomia, cirurgia, procediments *postmortem* amb instruments d'alta velocitat o qualsevol altra maniobra que generi aerosols).

Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent perquè determini les persones que han de fer la profilaxi.

En aquesta circumstància, es pot utilitzar l'oseltamivir o el zanamivir.

## 2.6. Profilaxi postexposició d'una embarassada que és contacte proper d'un cas sospitós o confirmat

No es recomana que de forma sistemàtica es consideri la indicació de fer profilaxi postexposició a totes les dones embarassades que siguin contactes propers d'un cas sospitós o confirmats de grip pandèmica (H1N1) 2009.

Tot i amb això, es també recomanable analitzar cada cas concret, tant des del punt de vista epidemiològic com clínic, i fer una valoració del risc i el benefici.

Des del punt de vista epidemiològic, cal valorar el tipus de contacte i considerar especialment aquells que siguin propers i perllongats d'un cas sospitós o confirmat de grip pandèmica (H1N1) 2009.

Es considera contacte proper d'un cas sospitós o confirmat:

- Qui ha estat convivint estretament amb un cas sospitós o confirmat (membre de la mateixa família, comparteix domicili) de grip pandèmica (H1N1) 2009 durant el període de transmissió de la malaltia, que varia des d'un dia abans fins a 7 dies després del inici dels símptomes.
- Un contacte ocasional amb un cas sospitós o confirmat no presenta el mateix risc de transmissió i no justifica considerar la indicació de profilaxi postexposició.

Des del punt de vista clínic, cal considerar també si la dona embarassada presenta alguna condició clínic associada (com pot ser una malaltia pulmonar crònica, diabetis, malaltia

cardiovascular, obesitat mòrbida) en el moment de fer la valoració de la possible indicació de profilaxi postexposició.

Cal evitar e specialment la indicació repetida de profilaxi postexposició (diferents contactes de risc en moments diferents), atès que es desconeixen els efectes adversos potencials sobre l'embaràs de l'ús repetit o perllongat dels antivirals.

El fàrmac recomanat per a la profilaxi és el zanamivir en dosis de 10 mg al dia (corresponen a 2 inhalacions) durant 10 dies, amb l'excepció que la pacient tingui problemes respiratoris que desaconsellin l'ús de la via inhalada. En aquest darrer cas es pot utilitzar l'oseltamivir per via oral amb una dosi de 75 mg al dia durant 10 dies.

En tots els casos cal informar degudament a la pacient i compartir amb ella la decisió d'iniciar o no la profilaxi postexposició.

Es recomana especialment fer un seguiment acurat de les dones embarassades exposades a un contacte d'alt risc, facin o no profilaxi postexposició, per a detectar, el més aviat possible, l'aparició de símptomes de grip i actuar en conseqüència (tractament precoç)

Per més informació consulteu el protocol de grip A i embaràs:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/embarprot09.pdf>

## 2.7. Profilaxi postexposició quan es detectin 3 o més casos en residències geriàtriques, centres socio-sanitaris o institucions tancades amb persones en les quals la grip podria tenir conseqüències greus

El fàrmac de primera elecció és l'oseltamivir.

Cal contactar amb la unitat de vigilància epidemiològica corresponent perquè determini les persones que han de fer la profilaxi.

## 3. Annex: inhibidors de la neuraminidasa

La neuraminidasa és una glucoproteïna present a l'embolcall dels virus de la grip i que participa, gràcies a la seva activitat sialidasa, en l'alliberament de noves partícules víriques de la cèl·lula diària. Concretament, impedeix l'agregació d'aquestes partícules als receptors d'àcid siàlic de la superfície cel·lular, a més de facilitar la difusió dels virions a través de la mucina de l'epiteli respiratori. Actualment existeixen dos fàrmacs inhibidors de la neuraminidasa aprovats per a l'ús clínic: el zanamivir i l'oseltamivir. Si bé s'han descrit alguns casos d'infecció pel virus pandèmic (H1N1)2009 resistent a l'oseltamivir i el seguiment a nivell internacional de la sensibilitat és obligat, **a l'actualitat el virus pandèmic(H1N1)2009 és sensible als dos fàrmacs.**

Tots dos han demostrat que són eficaços enfront de la totalitat de neuraminidases conegudes del virus de la grip A i davant del virus de la grip B. Aquests fàrmacs són eficaços en el tractament de la infecció aguda pels virus de la grip A i B, quan s'administren durant les primeres 24-48 hores des del inici del quadre clínic, i redueixen la simptomatologia en aproximadament 2 dies. L'estudi de Kawai et al. va demostrar una major efectivitat per

zanamivir en front del virus B de la grip quan es va comparar amb oseltamivir en pacients amb grip A i B, malgrat que les diferències varen ser marginals. Recentment s'han observat algunes soques de virus de la grip estacional A(H1N1) resistents a l'oseltamivir, mentre que tant el zanamivir com els adamantans van mantenir la seva activitat.

El zanamivir és un fàrmac ben tolerat que s'administra per inhalació oral, i la pols inhalada es diposita en un 10-20 % als bronquis i als pulmons i el 78 % restant a l'orofaringe. Té una biodisponibilitat baixa, només un 4-17 % s'absorbeix sistèmicament amb una vida mitjana de 2-5 hores i s'elimina amb l'orina sense modificar-se. El fàrmac no absorbit s'elimina amb els excrements. S'han descrit casos esporàdics de disminució de la funció respiratòria i de broncospasme en pacients amb asma o malaltia pulmonar obstructiva crònica després de l'administració de zanamivir. Actualment no se'n recomana el tractament en els pacients amb patologia respiratòria. En adults i nens els principals efectes secundaris són diarrea, nàusees, sinusitis, afectació nasal, bronquitis, tos i cefalea, que s'han detectat en menys del 5 % dels subjectes inclosos en els assajos clínics. També s'ha plantejat com una opció per al tractament d'embarassades i de dones que estan alletant, ja que minimitzaria l'exposició del fetus o del nou nait al fàrmac per la seva limitada distribució a l'organisme. No obstant això, la evidència en aquesta població és molt limitada i s'hauria d'actuar amb cautela, fent una valoració individual de beneficis i riscos de la necessitat d'iniciar el tractament.

L'oseltamivir s'administra per via oral com a profàrmac i s'absorbeix sistèmicament en un 80 %. Les esterases hepàtiques el metabolitzen a oseltamivir carboxilat, la seva forma activa (vida mitjana 6-10 h), i s'elimina per l'orina. En pacients amb aclariments de creatinina de 10-30 ml/min s'han de reduir les dosis de tractament (75 mg una vegada al dia) i de profilaxi (75 mg cada dos dies). No existeixen dades quant als pacients d'hemodiàlisi. Els principals efectes secundaris d'oseltamivir són nàusees i vòmits, que milloren després de la ingesta i que no solen ser causa de retirada del tractament.

Les dades de l'eficàcia dels inhibidors de la neuraminidasa en la prevenció de les complicacions greus de la grip o en els subjectes d'alt risc són molt limitades.

Un estudi en un model de placenta humana "ex vivo" (Workely *et al.*) va mostrar una elevada metabolització d'oseltamivir per generar el seu metabòlit actiu, el qual va ser identificat a la circulació materna i fetal quan es van fer servir dosis elevades d'aquest antiviral. Hi ha poques dades dels possibles efectes secundaris durant l'embaràs. Un seguiment post-comercialització sobre l'ús d'oseltamivir en 61 dones gestants es va relacionar amb bons resultats, mentre que el cas de toxicitat no es va poder atribuir al fàrmac.

L'oseltamivir s'ha mostrat actiu a la prevenció de la progressió a pneumònia en pacients immunodeficients amb grip. No obstant s'ha descrit resistència a aquest fàrmac en alguns pacients amb immunodeficiència greu, la qual cosa podria relacionar el grau de immunodepressió amb la resposta a oseltamivir.

Els estudis realitzats en adults ens indiquen que tan l'oseltamivir com el zanamivir són efectius en la prevenció de la síndrome gripal amb confirmació de laboratori (zanamivir 84 %, oseltamivir 82 %). Cap dels dos inhibidors de la neuraminidasa comercialitzats no ha demostrat la seva eficàcia en la quimioprofilaxi de la grip en pacients amb immunodepressió severa.

La selecció de soques resistents a zanamivir i oseltamivir s'ha demostrat in vitro i en un nombre limitat d'aïllaments en humans. S'estima que l'incidència de resistència a oseltamivir en adults és del 0,32 % i del 4,1% en nens. Les mutacions de resistència es generen en regions altament conservades de la neuraminidasa i causen una disminució important de l'eficàcia biològica vírica. Tanmateix, l'experiència actual continua sent molt limitada.

**Taula 1. Dosis dels inhibidors de la neuraminidasa per a tractament i profilaxi.**

DOSI	ADULTS I ADOLESCENTS (13-64 anys)	PEDIATRIA (1-12 anys)	GERIATRIA (≥ 65 anys)	INSUFICIÈNCIA RENAL	INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA																												
<b>ZANAMIVIR</b>	Tractament: 10 mg (= 2 inh.)/12h/5dies Profilaxi: 10 mg/24h 10 dies	Tractament i profilaxi Nens ≥ 5 anys: dosi adult No aprovat en nens < 5 anys	Cap modificació de dosi	No modificació de dosi*  Es pot utilitzar en pacients en hemodiàlisi i en diàlisi peritoneal sense modificació de la dosi																													
<b>OSELTAMIVIR</b>  Indicacions FDA: Profilaxi i tractament virus Influença A i B	<u>Tractament</u>  Casos lleus i gravetat mitjana:  75 mg/12 h vo (5 dies)  Casos greus:  150 mg/12h vo (7-10 dies)  Profilaxi#:  75 mg/24 h vo (7-10 dies)	<u>Tractament</u> Dosificació en funció del pes corporal (5 dies) <table border="1"> <tr><td>&lt;= 15 kg</td><td>30 mg/12 h</td></tr> <tr><td>&gt;15 kg a 23 Kg</td><td>45 mg/12 h</td></tr> <tr><td>&gt;23 kg a 40 kg</td><td>60 mg/12/h</td></tr> <tr><td>&gt; 40 kg</td><td>75 mg/12/h</td></tr> </table> <u>Profilaxi</u> Dosificació en funció del pes corporal (10 dies) <table border="1"> <tr><td>&lt;= 15 kg</td><td>30 mg/24 h</td></tr> <tr><td>&gt;15 kg a 23 Kg</td><td>45 mg/24 h</td></tr> <tr><td>&gt;23 kg a 40 kg</td><td>60 mg/24 h</td></tr> <tr><td>&gt; 40 kg</td><td>75 mg/24 h</td></tr> </table> <u>Nens menors d'un any.</u> <u>Tractament</u> Dosificació en funció del pes corporal (5 dies) <table border="1"> <tr><td>&gt;3 a 12 mesos</td><td>3 mg/kg cada 12 h</td></tr> <tr><td>&gt;1 a 3 mesos</td><td>2,5 mg/kg cada 12 h</td></tr> <tr><td>de 0 a 1 mes</td><td>2 mg/kg cada 12 h</td></tr> </table> <u>Profilaxi</u> Dosificació en funció del pes corporal (10 dies) <table border="1"> <tr><td>&gt;3 a 12 mesos</td><td>3 mg/kg cada 24 h</td></tr> <tr><td>&gt;1 a 3 mesos</td><td>2,5 mg/kg cada 24 h</td></tr> <tr><td>de 0 a 1 mes</td><td>2 mg/kg cada 24 h</td></tr> </table>	<= 15 kg	30 mg/12 h	>15 kg a 23 Kg	45 mg/12 h	>23 kg a 40 kg	60 mg/12/h	> 40 kg	75 mg/12/h	<= 15 kg	30 mg/24 h	>15 kg a 23 Kg	45 mg/24 h	>23 kg a 40 kg	60 mg/24 h	> 40 kg	75 mg/24 h	>3 a 12 mesos	3 mg/kg cada 12 h	>1 a 3 mesos	2,5 mg/kg cada 12 h	de 0 a 1 mes	2 mg/kg cada 12 h	>3 a 12 mesos	3 mg/kg cada 24 h	>1 a 3 mesos	2,5 mg/kg cada 24 h	de 0 a 1 mes	2 mg/kg cada 24 h	Cap modificació de dosi	En cas d' insuficiència renal (CIC r<30 ml/min), 75 mg/24 hores/ 5 dies (reducció al 50% de la dosi normal).  Pacients en hemodiàlisi (*)  30 mg, via oral, després de la diàlisi en sessions alternes (es a dir, sessió si, sessió no, en una pauta estàndard de 3 sessions a la setmana).  Pacients en diàlisi peritoneal ambulatoria (*) Oseltamivir oral 30 mg a la setmana. En un tractament estàndard de 5 dies rebrà doncs una sola dosi.  La tolerància sembla bona i la dosi eficaç per inhibir la replicació dels virus de la grip. No es disposa de dades d'eficàcia clínica amb les dosis recomanades ni en front del nou virus pandèmic, que ara per ara sembla mantenir la seva sensibilitat al fàrmac.	
<= 15 kg	30 mg/12 h																																
>15 kg a 23 Kg	45 mg/12 h																																
>23 kg a 40 kg	60 mg/12/h																																
> 40 kg	75 mg/12/h																																
<= 15 kg	30 mg/24 h																																
>15 kg a 23 Kg	45 mg/24 h																																
>23 kg a 40 kg	60 mg/24 h																																
> 40 kg	75 mg/24 h																																
>3 a 12 mesos	3 mg/kg cada 12 h																																
>1 a 3 mesos	2,5 mg/kg cada 12 h																																
de 0 a 1 mes	2 mg/kg cada 12 h																																
>3 a 12 mesos	3 mg/kg cada 24 h																																
>1 a 3 mesos	2,5 mg/kg cada 24 h																																
de 0 a 1 mes	2 mg/kg cada 24 h																																

\* Estudis limitats.

#L'ús profilàctic d'inhibidors de neuraminidasa en una epidèmia o pandèmia podria augmentar la vulnerabilitat a la infecció i facilitar la selecció de virus resistents a aquests fàrmacs. HD: hemodiàlisi

**Taula 2. Reaccions adverses, interaccions i contraindicacions dels inhibidors de la neuraminidasa.**

	REACCIONS ADVERSES (> 1 %)	INTERACCIONS	CONTRAINDICACIONS	EMBARÀS I LACTÀNCIA
<b>ZANAMIVIR</b>	Digestives (náusees, diarrea, vòmits) SNC (marejos, cefalea) Respiratòries: sinusitis, bronquitis, signes i símptomes gripals Reaccions al·lèrgiques	Dades limitades, però no sembla que hi hagi interaccions clíniques	Hipersensibilitat a zanamivir o a algun component de la preparació	Categoria C de la FDA*  No hi ha informació de la secreció a la llet humana**
<b>OSELTAMIVIR</b>	Digestives: náusees, vòmits SNC: insomni, vertigen	Estudis limitats Probenecid****	Hipersensibilitat a oseltamivir	Categoria C de la FDA*  No hi ha informació de la secreció a la llet humana**

\* L'evidència de la utilització d'oseltamivir i zanamivir en dones embarassades és molt limitada. No hi ha estudis clínics sobre la seva seguretat en aquesta població. No hi ha dades suficients que indiquin que aquests medicaments són segurs per al fetus, ni es té informació sobre els possibles efectes adversos sobre la mare, el fetus o el recent nascut en fases avançades de l'embaràs. Cal informar a la pacient i compartir amb ella la decisió d'iniciar el tractament o la profilaxi.

\*\* "El seu ús no està contraindicat en la lactància. No obstant això, en les fitxes tècniques d'ambdós medicaments es recomana administrar-los solament quan els beneficis superin als riscos potencials. Per això, es recomana seguir les mateixes instruccions que en el cas de dones embarassades."

\*\*\* No s'han descrit efectes pulmonars adversos en pacients amb patologia respiratòria quan s'administra zanamivir en les dosis recomanades.

\*\*\*\* Disminució de l'aclariment renal d' oseltamivir (aprox. 50 %) perquè comparteixen la mateixa via d'eliminació.

FDA: Food and Drug Administration.

Forma part del seguiment dels casos en tractament amb antivirals, la detecció i, si s'escau, comunicació de sospites de reaccions adverses al Centre de Farmacovigilància de Catalunya, utilitzant el procediment habitual mitjançant la targeta groga, o bé via electrònica a través de la pàgina web <https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjeta/formulari/targeta.asp>

## 4. Bibliografia

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios de 8 de Mayo de 2009 sobre "Uso de oseltamivir y zanamivir en niños de cualquier edad, en mujeres gestantes y mujeres en periodo de lactancia y en personas con problemas de deglución". [www.agemed.es](http://www.agemed.es). Accedida el 8 de maig de 2009.
- Anonymous. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) (ERRATUM) (ART 541855). MMWR 2005; 54: 1-41.
- Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. Antivir Ther 2007;12:603-16.
- Aristegui J, Fargas P, Domínguez A, Pérez Breña P, Portela A, Salmeron F, et al. Conferencia de consenso sobre la gripe. Madrid: Asociación Española de Vacunología, 2005.
- Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. Drugs 1999; 58: 851-860.
- Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2004; 53: 1-40.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on antiviral recommendations for patients with confirmed or suspected swine influenza A (H1N1) virus infection and close contacts. Disponible a: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).

- Centers for Disease Control and Prevention. Pregnant women and swine influenza considerations for clinicians. Disponible a: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance-HIV-Infected adults and adolescents: considerations for clinicians regarding swine-origin influenza A(H1N1) virus. Disponible a: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
- Centers for Disease Control and Prevention Pregnant women and novel influenza A(H1N1) virus: Considerations for clinicians. Disponible a: [http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician\\_pregnant.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm)
- Cher SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. Drugs 2002; 62: 71-106.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de Datos del Medicamento 2005.
- Departament de Salut. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel nou virus de la grip A (H1N1). Disponible a: <http://www.gencat.cat/salut/>
- Drugdex ®. Editorial Staff. Drugdex ® Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado (edition expires 2006). Drug Evaluation Monograph.
- IDSA Guidelines for seasonal influenza in adults and adolescents. Clin Infect Dis 2009; 48: 1003-32.
- Gani RD, Hughes H, Fleming D et al. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1280-1282.

- Goodman C, Mukherjee D, Faulkner E. How effective would antiviral vaccination and antiviral drug prevention and treatment strategies be for reducing the impact of next influenza pandemic? Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006.
  
- Guay DRP. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability study. *Drugs Aging* 1994; 5: 8-19.
  
- Gubareva LV, Kaiser L, Hayden KJ. Influenza virus neuramidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355: 827-835.
  
- Hauge SH, Dudman SG, Borgesen K, Lackenby A, Hungen O. Oseltamivir-resistance among circulating influenza A (H1N1), Norway, 2007-08. *Emerg Infect Dis* 2009;15:155-62.
  
- Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families: Zanamivir Family Study Group. *New Eng J Med* 2000; 343: 1282-1289.
  
- Hayden FG, Hay AJ. Emergence and transmission of influenza A viruses resistant to amantadine. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 176: 119-130.
  
- Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold?. *Clin Infect Dis* 2009; 48(Suppl 1):S3-S13.
  
- Health Protection Agency. Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza-like illness: treatment phase. Disponible a: <http://www.hpa.org>
  
- Heyman DL, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington: American Public Health Association, 2004.

- Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006;193:760-4.
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Pietrantonio CD, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-313.
- Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* 2008;56:51-7.
- Lipsitch M, Cohen T, Murray M, Levin BR. Antiviral resistance and the control of pandemic influenza. *PLoS Med* 2007; 111-121.
- Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:44-52.
- Moghadas SM, Bowman CS, Röst G, Wu J. Population-wide emergence of antiviral resistance during pandemic influenza. *PLoS ONE* 2008; 3:e1839.1-8)
- Monto AS, Robinson DP, Herlocher LM, Hinson JM, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-35.
- Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-73.
- Murphy KB, Eivindson A, Pauksens K, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2000; 20:337-349.

- Nicholson KG, Wiselka MJ. Amantadina for influenza A. BMJ 1991; 302:425-426.
  
- Potter CW. Influenza. A: Zuckerman AJ et al, editors. Principles and Practice of Clinical Virology. 5th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2004: p. 271-297.
  
- Public Health Agency of Canada . Interim guidance: Infection and control measures for health care workers in acute care facilities. Disponible a: [http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/swine-porcine/pdf/interim\\_guidance\\_infection\\_control-eng.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/swine-porcine/pdf/interim_guidance_infection_control-eng.pdf)
  
- Robson R, Buttimore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2556-62
  
- Rubin MS, Nivin B, Ackelsberg J. Effect of timing of amantadine chemoprophylaxis on severity of outbreaks of Influenza A in adult long-term care facilities. Clin Infect Dis 2008;47:47-52.
  
- Stockley IH, editor. Drug Interactions. 7th Ed. Pharmaceutical Press 2006.
  
- Suzuki H, Saito R, Oshitani H. Excess amantadine use and resistant viruses. Lancet 2001; 358: 1910.
  
- Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza-like illness: TREATMENT PHASE. Health Protection Agency. Juliol 2009
  
- Tominack RL, Hayden FG. Rimantadine hydrochloride and amantadine hydrochloride use in influenza A virus infections. Infect Dis Clin North Am 1987;1: 459-478.
  
- Trifonov V, Khiabani H, Greenbaum B, Rabadan R. The origin of the recent swine influenza A (h1N1) virus infecting humans. Eurosurveillance 2009; 14 (17):1.

- Ward P, S mall I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and it s potential for use in the event of an influenza pandemic. J Antimicrob Chemother 2005;55(Suppl 1):i5-21.
  
- Weinstock DM, Zuccotti G. Adama ntane resistance in Influenza A. JAMA 2006; Published online February 2, 2006.
  
- Whitley RJ, Monto AS. Prevention and treatment of influenza in High-Risk groups: children, pregnant, women, inmu nocompromised hosts, and nursing home residents. Clin Infect Dis 2006;194:S133-8.
  
- Wintermeyer SM, Na hata MC. Rimantadine: a clinica l perspectiv e. Ann Pharmacothe r 1995; 29: 299-310.
  
- Wong SSY, Yuen K. Avian influenza virus infections in humans. Chest 2006; 129: 156-179.
  
- World Hea lth Organization. Infection prevention and cont rol of epide mic- and pa ndemic-prone acute respiratory diseases in health care. WHO Interim guidelines, 2007.
  
- World Hea th Orga nization. P andemic (H1N1)2009 briefing note 2.Disponible a: [www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090713/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/index.html)
  
- Worley KC, Roberts SW, Bawd on RE. Th e metabolism and tran splacental t ransfer of oseltamivir in the ex vivo human model. Infect Dis Obstet Gynecol 2008; 927574.
  
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E et al. Efectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008; 359: 1555-1564
  
- Zambon M, Hayden FG. Position statement: global n euramidase inhibitor susceptibilty network. Antiviral Res 2001; 49: 147-156.

Aquest document ha estat elaborat per un grup de treball del qual formen part: Núria Casamitjana (Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya), Jordi Carratalà (Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica), Salvador Cassany (Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris del Departament de Salut), Joan Caylà (Societat Espanyola de Epidemiologia), Àngela Domínguez (Universitat de Barcelona), Santiago Grau (Societat Catalana de Farmàcia Clínica), Francesc Gudiol (Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital de Bellvitge de l'Institut Català de Salut), Tomàs Pumarola (Servei de Microbiologia de l'Hospital Clínic), Carlos Rodrigo (Societat Catalana de Pediatria), Antoni Trilla (Consell de Col·legis de Metges de Catalunya) i Josep Vaqué (Societat de Medicina Preventiva, Salut Pública e Higiene) i ha estat aprovat per tots els membres del Consell Científic