



PROTOCOL D'UTILITZACIÓ D'ANTIVIRALS

OBJECTIU

Garantir l'administració correcta dels fàrmacs antivirals durant la pandèmia per assegurar-ne la utilització apropiada i la distribució equitativa en cas de quantitat limitada.

FÀRMACS DISPONIBLES

Hi ha dos classes de fàrmacs antivirals disponibles al mercat:

- Inhibidors de canals iònics M2 (amantadina i rimantadina): interfereixen en el cicle de replicació del virus de la grip tipus A. En diversos estudis experimentals s'ha comprovat, però, que el virus H1N1 és resistent a aquests fàrmacs.
- Inhibidors de la neuraminidasa (zanamivir i oseltamivir): interfereixen en el cicle de replicació del virus de la grip tipus A i B.

L'OMS recomana l'ús d'inhibidors de neuraminidasa, ja que les soques de virus H1N1 són resistents a l'amantadina i a la rimantadina. L'evidència dels beneficis del tractament es basa en les dades obtingudes en la utilització dels antivirals en la grip estacional i en la grip aviar (H5N1). Segons aquestes dades, l'administració precoç d'antivirals redueix la severitat i la durada de la malaltia.

UTILITZACIÓ D'ANTIVIRALS

El fàrmac d'elecció és l'oseltamivir (Tamiflu®), perquè es pot utilitzar en un grup d'edat més ampli i té més facilitat d'administració (via oral contra via inhalada, en el cas de zanamivir), amb la única excepció de la quimioprofilaxi de les dones embarassades que es realitzarà preferiblement amb zanamivir (Relenza®)

Les estratègies d'utilització dels antivirals poden evolucionar en funció de les dades epidemiològiques i de la patogenicitat de la soca, així com de l'emergència de resistències.

TRACTAMENT

En general, únicament s'administrarà tractament amb antivirals als casos següents:

- Casos que presentin un quadre greu: febre alta (>39°C) i signes respiratoris (tos o dipnea)
- Casos que tinguin un risc més elevat de patir complicacions per la grip (veure grups de risc)

L'efectivitat del tractament és molt superior si s'administra durant les primeres 48 hores des del començament de la simptomatologia, per tant, cal iniciar el tractament tant aviat com sigui possible.

Posologia:

- Adult i infant a partir de 13 anys: 75 mg/12 hores durant 5 dies
- Infant d'1 a 12 anys: en funció del pes

Pes corporal	Posologia per a 5 dies
≤ 15 kg	30 mg dos cops al dia
>15 kg a 23 kg	45 mg dos cops al dia
>23 kg a 40 kg	60 mg dos cops al dia
> 40 kg	75 mg dos cops al dia

Grups de risc:

- Dones embarassades o amb probabilitat d'estar-ne
- Nens menors de 5 anys, especialment els menors de 2 anys
- Persones més grans de 65 anys
- Persones amb patologia crònica, especialment la malaltia pulmonar crònica (inclou asma), malaltia cardiovascular (no inclou la hipertensió), malaltia renal, hepàtica, immunològica o immunosupressió
- Nens/es i adolescents, menors de 19 anys, que reben tractament prolongat amb àcid acetil salicílic, per la possibilitat de desenvolupar una síndrome de Reye després de la grip.
- Residents en centres socio-sanitaris

QUIMIOPROFILAXI POSTEXPOSICIÓ

S'administra el fàrmac com a mesura preventiva després que l'individu hagi tingut contacte amb el virus.

En la situació actual la profilaxi postexposició està indicada en dones embarassades que siguin contactes propers de casos sospitosos o confirmats de grip A (H1N1). També està indicada en el cas de personal sanitari que ha tingut un contacte no protegit amb un cas probable o confirmat.

Els tècnics del ministeri encarregat de la salut són els encarregats d'identificar els contactes i d'identificar la quimioprofilaxi.

Posologia TAMIFLU®:

- Adult i infant a partir de 13 anys: 75 mg/24 hores durant 7-10 dies
- Infant d'1 a 12 anys: en funció del pes

Pes corporal	Posologia per a 7-10 dies
≤ 15 kg	30 mg un cop al dia
>15 kg a 23 kg	45 mg un cop al dia
>23 kg a 40 kg	60 mg un cop al dia
> 40 kg	75 mg un cop al dia

En cas que no es disposi de Tamiflu® en xarop, cal seguir el procediment (vegeu annex) per preparar una suspensió oral d'oseltamivir a partir de Tamiflu® 75 mg càpsules.

Posologia RELENZA®: reservat a dones embarassades, prèvia valoració mèdica.

- 2 inhalacions de 5 mg (10 mg en total) un cop al dia

PRECAUCIONS ESPECIALS

Pacients amb insuficiència renal

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 quimioprofilaxis (75 mg cada 2 dies). No es disposa de dades dels pacients en hemodiàlisi.

Embaràs

L'oseltamivir pertany a la categoria C de la FDA d'utilització de medicaments durant l'embaràs, és a dir, no hi ha dades suficients sobre la seguretat en la utilització d'oseltamivir en dones embarassades. No obstant això, els estudis efectuats en animals no demostren l'existència de dany fetal, i els casos en què s'ha utilitzat en dones embarassades no s'han notificat efectes adversos ni en la dona embarassada ni en el nounat. Per tant, a criteri mèdic, s'utilitzarà en aquells casos en què el benefici potencial per a la mare justifiqui el risc potencial per al fetus.

La biodisponibilitat oral del zanamivir és molt baixa, la qual cosa indica que l'exposició sistèmica és considerablement més baixa que en el cas de l'oseltamivir i, per tant, l'exposició fetal. Això faria que el zanamivir fos, aparentment, el fàrmac d'elecció en dones embarassades, però hi ha alguns experts que opinen que, en el cas d'una afectació sistèmica important per a la mare, l'oseltamivir podria oferir avantatges i ser l'antiviral més recomanable. Per tant, es reservarà el zanamivir per a la quimioprofilaxi de les embarassades.

Lactància

L'ús d'oseltamivir no està contraindicat durant la lactància. Se sap que en algunes espècies animals l'oseltamivir s'excreta per la llet, però es desconeix si això també ocorre en humans. Les extrapolacions realitzades d'animals a humans indiquen que la quantitat que passaria al lactant a través de la llet materna seria molt baixa (0.3 mg/dia d'oseltamivir i el seu metabòlit). Es recomana administrar el medicament en dones lactants només quan els beneficis de la seva utilització superin els riscos potencials.

Nens menors d'un any

La informació disponible sobre la utilització d'oseltamivir en menors d'un any és limitada, no obstant això, en cas de situació de grip pandèmica o en cas que la situació epidemiològica o clínica ho requereixi, es fan les recomanacions posològiques següents:

Tractament: 2 o 3 mg/kg a criteri mèdic, 2 vegades al dia durant 5 dies. La dosi de 2 mg/kg de pes seria normalment suficient, sobretot en menors de 3 mesos i nens amb risc de toxicitat (ex. insuficiència renal), ja que aconsegueix una exposició sistèmica fins i tot superior a l'obtinguda en adults tractats amb les pautes habituals.

Quimioprofilaxi: en aquest grup d'edat només s'utilitzarà després d'una valoració del balanç benefici-risc. En cas que s'hagi d'utilitzar la pauta posològica, a criteri mèdic serà: **2 o 3 mg/kg, una vegada al dia durant 10 dies.**

Taula orientativa de dosis:

Edat (mesos)	Tractament	Quimioprofilaxi
< 3 mesos	12 mg dos cops al dia	No recomanat
3-5 mesos	20 mg dos cops al dia	20 mg un cop al dia
6-11 mesos	25 mg dos cops al dia	25 mg un cop al dia

	dia	
--	-----	--

A causa de la manca de dades disponibles sobre l'ús d'oseltamivir en nens menors d'un any, en cas que s'utilitzin en aquest grup de població s'ha de fer sota estricta supervisió mèdica i en els menors de 3 mesos, depenent de la situació, normalment a l'hospital.

DISTRIBUCIÓ DELS ANTIVIRALS

En la situació actual, la distribució es farà a través del servei de farmàcia de l'Hospital Nostra Senyora de Meritxell. En cas que la situació evolucioni, el ministeri encarregat de la salut podrà plantejar altres estratègies de distribució.

EFFECTES ADVERSOS

Els efectes adversos més freqüents (5-10%) del tractament amb oseltamivir són: nàusees, vòmits i cefalees.

En el cas de zanamivir els efectes adversos són molt rars. Es pot produir broncoespasma en pacients amb asma.

Tota reacció adversa s'ha de notificar mitjançant el formulari de *notificació de sospita de reacció adversa* (RAM) a l'Àrea de Recursos Sanitaris del Ministeri de Salut, Benestar, Família i Habitatge (telèfon: 860 345, fax: 865 465, correu electrònic: ars@govern.ad); o en el cas de professionals sanitaris que treballin al SAAS, al servei de farmàcia de l'HNSM (tel.: 871004, fax: 862102, a/e: egea@saas.ad).

REFERÈNCIES

- *WHO Rapid Advice Guidelines on pharmacological management of humans with avian influenza A (H5N1)*, maig 2006.
- *Center 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*, 29 d'abril 2009.
- *European Medicines Agency Press Release. European Medicines Agency gives guidance for use of antiviral medicines in case of a novel influenza A (H1N1) pandemic. London, 8 May 2009, Doc. Ref. EMEA/285148/2009.*
- *Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel nou virus de la grip A (H1N1)*, actualitzat a 10 de juliol de 2009
- *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Nota informativa para profesionales sanitarios de 8 de mayo de 2009. 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.*

- *Fitxa tècnica de Tamiflu®.*
(<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/H-402-PI-en.pdf>)

Annex

PREPARACIÓ D'UNA SUSPENSIO ORAL D'OSELTAMIVIR A PARTIR DE TAMIFLU® CÀPSULES 75 MG

Aquest protocol només té validesa en situació de fase 5 i 6 de la grip A/H1N1.

PROCEDIMENT A

- Obriu una càpsula i buideu-ne el contingut en un vas. Afegiu-hi 5 ml d'aigua (utilitzeu una xeringa graduada de 5 ml). Removeu la solució durant 2 minuts, aproximadament. La suspensió resultant té una concentració de 15 mg/ml d'oseltamivir.

La solubilitat del principi actiu en aigua a temperatura ambient és bona. La biodisponibilitat del principi actiu en la suspensió és del 100%. Alguns excipients de la càpsula no es dissolen en aigua i hi pot aparèixer un sediment que no és principi actiu i, per tant, no afecta l'eficàcia del producte.

- **La suspensió resultant s'ha d'utilitzar immediatament.**
- Mitjançant una xeringa graduada extraieu el volum de la suspensió corresponent a la dosi que s'ha d'administrar (taula adjunta) i transferiu-lo en un altre vas. Rebutgeu el contingut sobrant de la suspensió.

Pes nen/a	Dosi	Volum per administrar
≤ 15 kg	30 mg	2 ml
>15 kg a 23 kg	45 mg	3 ml
>23 kg a 40 kg	60 mg	4 ml
> 40 kg	75 mg	Procediment B

- Per emmascarar el gust amarg afegiu-hi una quantitat petita (no superior a una cullereta de cafè) d'un aliment edulcorat*. Barregeu-ho i administreu tot el contingut del vas al pacient.

PROCEDIMENT B: en pacients que necessitin dosis de 75 mg (amb dificultats per empassar-se les càpsules).

- Obriu una càpsula i buideu-ne el contingut en un vas.
- Per emmascarar el gust amarg afegiu-hi una quantitat petita (no superior a una cullereta de cafè) d'un aliment edulcorat*. Barregeu-ho i administreu tot el contingut del vas al pacient.

PROCEDIMENT C: en nens menors d'un any

a) Dosi 2 mg/kg

- Obriu una càpsula i buideu-ne el contingut en un vas. Afegiu-hi 7.5 ml d'aigua. Removeu la solució durant 2 minuts, aproximadament. La suspensió resultant té una concentració de 10 mg/ml d'oseltamivir.
- Mitjançant una xeringa graduada extraieu el volum (V) de la suspensió corresponent a la dosi que s'ha d'administrar i transferiu-lo en un altre vas. Rebutgeu el contingut sobrant de la suspensió.

Per calcular el volum que s'ha d'administrar cal fer el càlcul següent:

$$V \text{ (ml)} = \text{pes (kg)} / 5$$

- Per emmascarar el gust amarg afegiu-hi una quantitat petita (no superior a una cullereta de cafè) d'un aliment edulcorat*. Barregeu-ho i administreu tot el contingut del vas al pacient.

b) Dosi 3 mg/kg

- Obriu una càpsula i buideu-ne el contingut en un vas. Afegiu-hi 5 ml d'aigua. Removeu la solució durant 2 minuts, aproximadament. La suspensió resultant té una concentració de 15 mg/ml d'oseltamivir.
- Mitjançant una xeringa graduada extraieu el volum (V) de la suspensió corresponent a la dosi que s'ha d'administrar i transferiu-lo en un altre vas. Rebutgeu el contingut sobrant de la suspensió.

Per calcular el volum que s'ha d'administrar feu el càlcul següent:

$$V \text{ (ml)} = \text{pes (kg)} / 5$$

- Per emmascarar el gust amarg afegiu-hi una quantitat petita (no superior a una cullereta de cafè) d'un aliment edulcorat*. Barregeu-ho i administreu tot el contingut del vas al pacient.

* Exemples d'aliments edulcorats: mel (en nens més grans de 2 anys d'edat), sucre dissolt en aigua, llet condensada o iogurt.