


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
SUBDEPTO REGISTRO
NACIONAL PRODUCCIÓN FARMACÉUTICOS SIMILARES

05 FEB 2010

Ref: 9450/09

Registr: F-17939/10

Profesional: 

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oseltamivir Cápsulas 75 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Cápsula Contiene:

Fosfato de Oseltamivir* 98,50 (Equivalente a 75,00 mg de Oseltamivir)

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Almidón Pregelatinizado, Talco, Estearil Fumarato de Sodio, Óxido de hierro amarillo, Dióxido de titanio, Metil parabeno, Gelatina, Lauril sulfato de sodio, Óxido de hierro negro, Propilenglicol.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas Orales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas: Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y niños desde 1 año de edad.

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno o más años de edad, que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A (ver sección 5.1).

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición en personas de uno o más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.

El uso apropiado de Oseltamivir en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p.ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de uno o más años de edad.

Oseltamivir no es un sustituto de la vacuna de la gripe.

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

4.2 Posología y forma de administración

~~Oseltamivir suspensión y Oseltamivir cápsulas son formulaciones bioequivalentes. Las dosis de 75 mg se pueden administrar en forma de una cápsula de 75 mg o una cápsula de 30 mg y otra de 45 mg o en forma de una dosis de 30 mg y otra de 45 mg de la suspensión.~~

Los adultos, adolescentes o niños (> 40 kg) que puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Oseltamivir cápsulas.

Oseltamivir no está recomendado para uso en niños menores de un año de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Tratamiento de la gripe

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: La dosis oral recomendada de oseltamivir es de 75 mg dos veces al día durante 5 días.

Para niños de 1 a 12 años de edad: **Usar la suspensión oral.** La dosis recomendada de Oseltamivir suspensión oral se indica en la siguiente tabla: ~~Oseltamivir 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Oseltamivir suspensión.~~

Se recomienda la siguiente posología en función del peso:

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días
<15kg	30 mg dos veces al día
> 15kg a 23kg	45 mg dos veces al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día
>40kg	75 mg dos veces al día

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

~~Para dosificar, se incluye dentro de la caja un dispensador oral con graduaciones en 30 mg, 45 mg y 60 mg. Para una dosificación exacta, solo deberá utilizarse el dispensador oral que se suministra.~~

Para el tratamiento, y como alternativa a la dosis recomendada de Oseltamivir suspensión, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden recibir la dosificación de adultos de una cápsula de 75 mg dos veces al día durante 5 días.

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición

Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: La dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al día durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

Para niños de 1 a 12 años de edad: ~~Oseltamivir 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Oseltamivir suspensión.~~

La posología recomendada de Oseltamivir para la prevención post-exposición es:

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días
<15kg	30 mg una vez al día
> 15kg a 23kg	45 mg una vez al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día
>40kg	75 mg una vez al día

Para dosificar, se incluye dentro de la caja un dispensador oral con graduaciones en 30 mg, 45 mg y 60 mg. Para una dosificación exacta, solo deberá utilizarse el dispensador oral que se suministra.

Para la prevención, y como alternativa a la dosis recomendada de Oseltamivir suspensión, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar una cápsula de 75 mg una vez al día durante 10 días.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez al día hasta 6 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis ni para el tratamiento ni para la prevención, en los pacientes con insuficiencia hepática. No se han realizado ensayos en niños con alteraciones hepáticas.

Insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a < 30 (ml/min)	75 mg una vez al día, o 30 mg de suspensión dos veces al día, o una cápsula de 30 mg dos veces al día
< 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a < 30 (ml/min)	75 mg cada dos días o 30 mg de suspensión una vez al día o una cápsula de 30 mg una vez al día
< 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis a menos que exista evidencia de insuficiencia renal grave.

Niños

No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza.

No se han establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe en niños de menos de 1 año de edad (ver sección 5.3).

No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

No se han establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver sección 5.1).

Osetamivir no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Osetamivir no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Osetamivir. Sólo debe administrarse Osetamivir como tratamiento y prevención de la gripe cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

Eventos neuropsiquiátricos:

Ha habido reportes (en Japón) de autoagresión y confusión asociados al uso de OSELTAMIVIR en pacientes con influenza. Los reportes han sido principalmente en pacientes pediátricos. Se desconoce si estos efectos están relacionados con el fármaco. Los pacientes con influenza a lo largo del periodo de tratamiento, deberán ser estrechamente vigilados para detectar cualquier sintoma anormal.

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

~~Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.~~

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las propiedades farmacocinéticas de osetamivir, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante de probenecid, un potente inhibidor de los transportadores amónicos de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de osetamivir.

Osetamivir no presenta ninguna interacción cinética con amoxicilina, que se elimina a través de la misma vía, lo que sugiere que la interacción de osetamivir con esta vía es limitada.

Las interacciones medicamentosas clínicamente importantes basadas en una competición por la secreción tubular renal son poco probables, dado el margen de seguridad conocido de la mayoría de estas sustancias, las características de eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular amónica) y la capacidad excretora de estas vías. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba osetamivir en sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p.ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre osetamivir o su principal metabolito cuando osetamivir se administra conjuntamente con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina o antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonatos calcícos).

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de osetamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No debe utilizarse osetamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, osetamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si osetamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Osetamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oseltamivir **no** tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

El perfil general de seguridad de Oseltamivir se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Oseltamivir para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Oseltamivir para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fueron los vómitos.

Las reacciones adversas incluidas en la tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes (> 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), Raras (1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento v prevención de la gripe en adultos v adolescentes:

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Oseltamivir para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg /día (n = 1.480)	Placebo 75 (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Bronquitis	4%	5%	1%	1%
Bronquitis aguda	1%	1%	0%	< 1%
Infecciones del tracto respiratorio superior	0%	0%	8%	8%
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i>				
Alucinaciones ^a	< 1%	0%	<1%	0%

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo 75 (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg /día od (n = 1.480)	Placebo 75 (n = 1.434)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Muy Frecuentes:</i>				
Dolor de cabeza	2%	2%	20%	18%
<i>Frecuentes:</i>				
Insomnio	1%	1%	1%	1%
<i>Poco frecuentes:</i>				
Convulsiones ^a	< 1%	0%	0%	0%
Trastornos del oído y del laberinto				
<i>Frecuentes:</i> Vértigo	1%	1%	< 1%	< 1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Frecuentes:</i>				
Tos	1%	1%	6%	6%
Rinorrea	< 1%	0%	2%	1%
Trastornos gastrointestinales				
<i>Muy Frecuentes:</i>				
Náuseas ^{b, c}	11%	7%	8%	4%
<i>Frecuentes:</i>				
Vómitos ^c	8%	3%	2%	1%
Dolor abdominal	2%	2%	2%	2%
Diarrea	6%	8%	3%	
Dispensia	1%	1%	2%	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis ^a	< 1%	< 1%	1%	1%
Rash ^a	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Urticaria ^a	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Eccema ^a	< 1%	0%	< 1%	< 1%
Trastornos generales				
<i>Frecuentes:</i>				
Mareo	2%	3%	2%	2%
Cansancio	1%	1%	8%	8%
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la tabla de arriba.

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Tratamiento v prevención de la gripe en niños:

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en población pediátrica.

Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y $\geq 10\%$ en ensayos de prevención)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo $\frac{z}{z}$ (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Neumonía	2%	3%	0%	0%
Sinusitis	2%	3%	0%	0%
Bronquitis	2%	2%	2%	0%
Otitis media	9%	11	1%	2%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i> Linfadenopatía	1%	2%	<1%	0%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Asma (incluyendo empeoramiento)	4%	4%	0%	1%
Epistaxis	3%	3%	1%	1%
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i>				
Vómitos	15%	9%	20%	10%
Diarrea	10%	11%	3%	1%
<i>Frecuentes:</i>				
Náuseas	3%	4%	6%	4%
Dolor abdominal	5%	4%	2%	1%
Trastornos oculares <i>Frecuentes:</i>				
Conjuntivitis	1%	< 1%	0%	0%
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i>				
Trastorno del oído ^c	2%	1%	0%	0%
Trastorno de la membrana timpánica	1%	1%	0%	0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Dermatitis	1%	2%	<1%	0%

^a El ensayo de prevención no tenía brazo de placebo, es decir, era un ensayo no controlado.

^b Dosis unitaria = la posología es en función del peso (ver sección 4.2).

^c Pacientes que tuvieron dolor de oídos.

En general, el perfil de acontecimientos adversos en los niños que ya tenían asma bronquial fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: la gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones post comercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Oseltamivir, de los cuales muy pocos tuvieron un desenlace mortal. Estos acontecimientos fueron notificados principalmente en la población pediátrica y en adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. Se desconoce la contribución de Oseltamivir a estos acontecimientos. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han notificado en pacientes con gripe que no estaban tomando Oseltamivir.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de ninguna experiencia con casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en el caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe *in vitro* la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo*, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75 mg dos veces al día.

La actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos.

Los valores de CI50 de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue 2,6 nM. Se han observado en los ensayos publicados valores superiores de CI50 para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en la prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días), no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada al uso de Oseltamivir.

El riesgo de aparición de cepas de virus influenza con susceptibilidad reducida o resistencia clara a oseltamivir ha sido estudiado en ensayos clínicos realizados por Roche. Todos aquellos pacientes que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir lo hicieron de forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo de forma natural sin que se observara deterioro clínico.

Población de Pacientes	(%) de Pacientes con Mutaciones Resistentes	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	4/1.245(0,32%)	5/1.245(0,4%)
Niños (1-12 años)	19/464(4,1%)	25/464 (5,4%)

El genotipado completo no se realizó en todos los ensayos.

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas de pacientes tratados con oseltamivir así como las que fueron creadas en el laboratorio presentan mutaciones en las neuraminidasas N1 y N2.

Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas de forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

Tratamiento de la infección gripal

Oseltamivir es únicamente efectivo frente a la enfermedad causada por el virus influenza. Por lo tanto, los análisis estadísticos se presentan solamente para sujetos infectados por el virus influenza. En la población por intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó sujetos tanto positivos como negativos para el virus influenza, la eficacia primaria se redujo de forma

proporcional al número de individuos negativos para el virus influenza. Globalmente, en la población tratada se confirmó la infección gripal en el 67 % (rango de 46 % a 74 %) de los pacientes reclutados. De los pacientes ancianos, el 64 % fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, el 62 % fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el periodo en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 o más años de edad: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}$ C acompañada por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofrío/sudor, malestar, cansancio o dolor de cabeza). En un análisis agrupado de todos los adultos y adolescentes positivos para el virus influenza (N = 2.413) que participaban en ensayos de tratamiento de la gripe, 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días redujeron la mediana de duración de la enfermedad gripal en aproximadamente un día, de 5,2 días (IC 95 %: 4,9 - 5,5 días) en el grupo placebo a 4,2 días (IC 95 %: 4,0 - 4,4 días; $p < 0,0001$). La proporción de sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos ancianos (> 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días, no se redujo significativamente. La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los ancianos positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19 % (52/268) en el grupo placebo al 12 % (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

En los pacientes positivos para el virus influenza con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas, la incidencia combinada de las complicaciones del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos fue del 17 % (22/133) en el grupo placebo y del 14 % (16/188) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,5976$).

Tratamiento de la gripe en niños: En un ensayo de diferentes niños sanos (65 % positivos para el virus influenza) con edades de 1 a 12 años (edad media 5,3 años) que tenían fiebre ($\geq 37,8^{\circ}$ C) además de tos o catarro, el 67 % de los pacientes positivos para el virus influenza estaban infectados con virus influenza A y el 33 % con influenza B. El tratamiento con oseltamivir comenzado dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas redujo significativamente el tiempo libre de enfermedad (definido como la recuperación simultánea de la actividad y salud normal y el alivio de la fiebre, tos y catarro) en 1,5 días (IC 95 %: 0,6 - 2,2 días; $p < 0,0001$) comparado con el placebo. En niños oseltamivir redujo la incidencia de otitis media aguda de 26,5 % (53/200) en el grupo placebo a 16 % (29/183) en el tratado con oseltamivir ($p = 0,013$).

Se completó un segundo ensayo en 334 niños asmáticos con edades de 6 a 12 años de los cuales 53,6 % fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración de la enfermedad no se redujo significativamente. En el día 6 (último día de tratamiento) el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) había aumentado en un 10,8 % en el grupo tratado con oseltamivir, comparado con el 4,7 % en el grupo placebo ($p = 0,0148$) en esta población.

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos infectados con el virus influenza B de todos los ensayos para su análisis. Oseltamivir redujo el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas en 0,7 días (IC 95 %: 0,1 - 1,6 días, $p = 0,022$), y la duración de la fiebre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$), tos y coriza en un día (IC 95 %: 0,4 - 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal adquirida naturalmente se ha demostrado en un ensayo de prevención post-exposición en familias y en dos ensayos de prevención estacional. La variable primaria de eficacia de todos estos ensayos fue la incidencia de la gripe confirmada por análisis de laboratorio. La virulencia de las epidemias de gripe no es predecible y varía dentro de una región y de una a otra estación, por tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día, se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínica producida en los contactos de casos confirmados de enfermedad gripal de 24/200 (12 %) en el grupo placebo a 2/205 (1 %) en el grupo de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 - 16; $p < 0,0001$]). El número necesario de sujetos a tratar (NNT) en contactos de casos de gripe verdaderos fue de 10 (IC 95 %: 9 - 12), frente a 16 (IC 95 %: 15 - 19) en el total de la población por intención de tratar (ITT), independientemente del estatus de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención de la gripe adquirida naturalmente tanto en los casos manifiestos como en los de contactos familiares. La variable primaria de eficacia para este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares. La profilaxis con oseltamivir duró 10 días. En el total de la población, la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares se redujo de un 20 % (27/136) en el grupo que no recibió prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (reducción del 62,7 % [IC 95 %: 26,0 - 81,2; $p = 0,0042$]). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, hubo una reducción de la incidencia de gripe de un 26 % (23/89) en el grupo que no recibió prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (reducción del 58,5 % [IC 95 %: 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]). De acuerdo con el análisis del subgrupo de niños de 1 a 12 años de edad, la incidencia de gripe clínica en niños confirmada por análisis de laboratorio se redujo significativamente de un 19 % (21/111) en el grupo que no recibió prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (reducción del 64,4 % [IC 95 %: 15,8 - 85,0; $p = 0,0188$]). La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en niños que no estaban eliminando el virus en el momento de iniciar el ensayo, se redujo de un 21 % (15/70) en el grupo que no recibió prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 - 94,9, $p = 0,0206$]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 - 24) y 8 (IC 95 %: 6, límite superior no estimable) en la población por intención de tratar (ITT) global y en la de contactos pediátricos de casos manifiestos infectados (ITT-II), respectivamente.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: En un análisis agrupado de otros dos ensayos realizados en adultos sanos no vacunados, oseltamivir 75 mg una vez al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción [IC 95 %: 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) durante un brote de gripe en la población. El NNT en este ensayo fue de 28 (IC 95 %: 24-50).

En un ensayo en ancianos residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica, de 12/272 (4,4 %) en el grupo placebo, a 1/276 (0,4 %) en el de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62).

No se han realizado ensayos específicos para evaluar una posible reducción del riesgo de complicaciones.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75 % de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de oseltamivir carboxilato, es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).

Metabolismo

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), lo que indica que además de la filtración glomerular tiene lugar secreción tubular. Menos del 20 % de la dosis oral marcada radiactivamente se elimina en las heces.

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de oseltamivir fosfato dos veces al día, durante 5 días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

De los estudios *in vitro* se concluye que en los pacientes con insuficiencia hepática no cabe esperar un aumento significativo de la exposición al oseltamivir ni tampoco una disminución significativa de la exposición a su metabolito activo (ver sección 4.2).

Ancianos

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en ancianos (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en ancianos se asemejaron a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la tolerabilidad de este medicamento, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Niños

La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en niños con edades de 1 a 16 años. La farmacocinética a dosis múltiples se estudió en un pequeño número de niños que participaban en un ensayo de eficacia clínica. Los niños más jóvenes eliminaron tanto el profármaco como su metabolito activo más rápidamente que los adultos, dando como resultado una exposición menor para una misma dosis mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños de más de 12 años de edad son similares a los obtenidos en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

~~Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo particular para el ser humano, de acuerdo con los estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los resultados de los estudios convencionales de carcinogénesis en roedores mostraron una tendencia hacia un aumento dosis dependiente de algunos tumores que son típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Oseltamivir en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.~~

~~Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo efectos adversos sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día; el margen de seguridad entre la exposición en humanos y la dosis máxima sin efecto (500 mg/kg/día) en ratas es de 480 veces para oseltamivir y 44 veces para el metabolito activo, respectivamente. La exposición fetal en ratas y conejos fue aproximadamente el 15 al 20 % de la de la madre.~~

~~En ratas en periodo de lactancia, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero la extrapolación de los datos de los animales da una estimación de 0,01 mg/día y 0,3 mg/día para los compuestos respectivos.~~

~~Se observó para oseltamivir un potencial de sensibilización de la piel, en un ensayo de "maximización" en cobayas. Aproximadamente el 50 % de los animales tratados con el principio activo sin formular mostraron eritema tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos.~~

~~Mientras que dosis únicas muy altas de oseltamivir fosfato administradas oralmente no tuvieron efecto en ratas adultas, en crías de rata de 7 días produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. Estos efectos se observaron con dosis de 657 mg/kg y mayores. No se observaron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto).~~

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Periodo de validez

36 meses para las cápsulas de 75 mg.

6.2 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en lugar fresco, seco y protegido de la luz a no más de 30° C.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IMPORTADO POR LABORATORIO BIOSANO S.A., Av. Aeropuerto 9941 - Cerrillos - Santiago - Chile -
Fono: + 56 2 390 13 00 - Fax: + 56 2 390 13 05 - Email: lab.biosano@biosano.cl.
Fabricado por CIPLA LTD, INDIA

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**