



SELTAFERON SUSPENSIÓN PEDIÁTRICA E INFANTIL

Denominación Genérica:

Oseltamivir

Forma Farmacéutica y Formulación:

Forma farmacéutica: Suspensión

Fórmula:

Suspensión pediátrica

Hecha la mezcla el frasco contiene:

Fosfato de Oseltamivir equivalente a 360 mg

Oseltamivir

Vehículo cbp 60 mL

Suspensión infantil

Hecha la mezcla el frasco contiene:

Fosfato de Oseltamivir equivalente a 750 mg

Oseltamivir

Vehículo cbp 125 mL

Indicaciones Terapéuticas:

Seltaferon® suspensión oral está indicado para el tratamiento de la influenza A y B en pacientes de 2 semanas de vida en adelante.

Seltaferon® suspensión oral está indicado para la profilaxis de influenza A y B en pacientes de 1 año en adelante.

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

Farmacocinética:

Absorción y biodisponibilidad: Oseltamivir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral del fosfato de Oseltamivir y es convertido de forma extensa por las esterasas hepáticas a carboxilato de Oseltamivir. Por lo menos el 75% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica como carboxilato de Oseltamivir y menos del 5% de la dosis oral alcanza la circulación sistémica como Oseltamivir.

Las concentraciones plasmáticas de carboxilato de Oseltamivir son proporcionales hasta la dosis de 500 mg administrada dos veces al día (cerca de 6.7 veces la dosis máxima recomendada del Oseltamivir). La administración concomitante con alimentos no tiene efectos significativos sobre la concentración plasmática máxima (551 ng/mL en condiciones de ayuno y 441 ng/mL bajo condiciones de alimentación) y el área bajo la curva del tiempo de la concentración plasmática (6218 ng · h/mL bajo condiciones de ayuno y 6069 ng · h/mL después de la alimentación) de carboxilato de Oseltamivir.

Distribución: El volumen medio de distribución en equilibrio (V_d) del carboxilato de Oseltamivir (metabolito activo) se sitúa en torno a los 23 y 26 litros.

La Unión de carboxilato de Oseltamivir a proteínas plasmáticas en el humano es baja (3%). La Unión de Oseltamivir a proteínas plasmáticas en el humano es 42 %, que es insuficiente para causar interacciones medicamentosas significativa con base en el desplazamiento.

Eliminación: El Oseltamivir absorbido es eliminado principalmente (>90 %) por conversión al metabolito activo, carboxilato de Oseltamivir. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas de Oseltamivir disminuyeron con una vida media de 1 a 3 horas en la mayoría de los sujetos. El Carboxilato de Oseltamivir no se metaboliza más y se elimina sin cambios en la orina.

Después de su administración por vía oral, las concentraciones plasmáticas del Carboxilato de Oseltamivir disminuyeron con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de los sujetos.

Metabolismo: Oseltamivir se convierte ampliamente en el metabolito activo, carboxilato de Oseltamivir por esterasas localizadas predominantemente en el hígado. El Carboxilato de Oseltamivir no se metaboliza más. Ni el Oseltamivir ni el Carboxilato Oseltamivir son sustrato(s) o inhibidor(es) de las isoformas del citocromo P450.

Excreción: Carboxilato de Oseltamivir se elimina por completo (> 99 %) a través de excreción renal. La depuración renal (18,8 L/h) excede la tasa de filtración glomerular (7,5 L/h), lo que indica que la secreción tubular (vía transportador de aniones orgánicos) se produce además de la filtración glomerular. Menos del 20 % de una dosis oral radiomarcada se elimina por las heces.

Poblaciones específicas:

Insuficiencia renal: Administración de 100 mg de Oseltamivir dos veces al día (alrededor de 1.3 veces la dosis máxima recomendada) durante 5 días a los sujetos con varios grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a carboxilato Oseltamivir es inversamente proporcional a la disminución de la función renal.

Parámetros farmacocinéticos de población derivados se determinan en pacientes con diversos grados de función renal, incluyendo a pacientes IRCT (Insuficiencia Renal Crónica Terminal) en hemodiálisis.

La mediana simulada de exposición del carboxilato de Oseltamivir para los regímenes de tratamiento y la profilaxis recomendados son proporcionados en la tabla 2.

La farmacocinética de Oseltamivir no ha sido estudiada en los pacientes con IRCT no sometidos a diálisis.

Tabla 2. Mediana simulada tratamiento exposición métrica del carboxilato de Oseltamivir en pacientes con Normal función Renal, con Insuficiencia Renal y pacientes IRCT en hemodiálisis.

Función renal/ deterioro	Normal	Leve	Moderada	Grave	IRCT
	Depuración de creatinina 90-140 mL/min (n= 57)	Depuración de creatinina 60-90 mL/min (n = 45)	Depuración de creatinina 30-60 mL/min (n = 13)	Depuración de creatinina 10-30 mL/min (n = 11)	Depuración de creatinina < 10 mL/min en hemodiálisis(n = 24)

Regímenes de tratamiento recomendados

Parámetro de exposición PK	75 mg dos veces al día	75 mg dos veces al día	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	30 mg cada ciclo HD
C _{min} (ng/mL)	145	253	180	219	221
C _{máximo} (ng/mL)	298	464	306	477	1170
AUC (ng-h/mL) *	11224	18476	12008	16818	23200

Regímenes de profilaxis recomendados

Parámetro de exposición PK	75 mg una vez al día	75 mg una vez al día	30 mg una vez al día	30 mg una vez al día	30 mg cada ciclo HD
C _{min} (ng/mL)	39	62	57	70	42
C _{máximo} (ng/mL)	213	311	209	377	903
AUC (ng-hr/mL) *	5294	8336	6262	9317	11200

*AUC normalizada a 48 horas.

En pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), la concentración máxima de carboxilato de oseltamivir después de una dosis única de 30 mg de oseltamivir o una vez a la semana de oseltamivir fue aproximadamente 3 veces mayor que en pacientes con función renal normal que recibieron 75 mg dos veces al día. La concentración plasmática de carboxilato de oseltamivir en el día 5 (147 ng/ml) después de una dosis única de 30 mg en pacientes con CAPD es similar a la C_{\min} esperada (160 ng/ml) en pacientes con función renal normal después de 75 mg dos veces al día. La administración de 30 mg una vez a la semana en pacientes CAPD dio como resultado concentraciones plasmáticas de carboxilato de oseltamivir en la muestra de sangre de 63 ng/ml de 168 horas, que fueron comparables a C_{\min} de pacientes con función renal normal y quienes recibieron el régimen aprobado de 75 mg una vez al día (40 ng/ml).

Insuficiencia hepática: En estudios clínicos en sujetos con insuficiencia leve o moderada, no se alteró la exposición al carboxilato de oseltamivir. No se ha estudiado la seguridad y farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sujetos pediátricos (1 año a 12 años). La farmacocinética del oseltamivir y oseltamivir carboxilato se ha evaluado en un estudio farmacocinético de dosis única en pacientes pediátricos de 5 a 16 años ($n = 18$) y en un pequeño número de sujetos pediátricos de 3 a 12 años ($n = 5$) inscritos en un ensayo clínico. Los sujetos pediátricos más jóvenes eliminaron tanto el profármaco como el metabolito activo más rápido que los sujetos adultos, lo que resultó en una menor exposición para una dosis dada de mg / kg. Para carboxilato de oseltamivir, la depuración total aparente disminuye linealmente con el aumento de la edad (hasta 12 años). La farmacocinética de oseltamivir en pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad es similar a la de sujetos adultos.

Sujetos pediátricos (de 2 semanas a menos de 1 año): Se ha evaluado la farmacocinética del oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir en dos estudios abiertos de pacientes pediátricos menores de un año ($n=122$) infectados con influenza. La depuración aparente del metabolito activo disminuye con la disminución de la edad en sujetos menores de 1 año; sin embargo, se espera que la exposición al oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir después de una dosis de 3 mg/kg en sujetos menores de 1 año esté dentro de las exposiciones observadas en adultos y adolescentes que reciben 75 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día.

Pacientes geriátricos: La exposición al carboxilato de oseltamivir en estado estacionario fue 25 a 35% mayor en sujetos geriátricos (rango de edad de 65 a 78 años) en comparación con adultos jóvenes que recibieron dosis comparables de oseltamivir. Las vidas medias observadas en los sujetos geriátricos eran similares a las observadas en adultos jóvenes. En función de la exposición y tolerabilidad del fármaco, no se requieren ajustes de dosis para pacientes geriátricos para el tratamiento o la profilaxis.

Mecanismo de acción: Oseltamivir es un antiviral con actividad contra el virus de la influenza. El Fosfato de Oseltamivir es el profármaco del carboxilato de Oseltamivir, inhibidor selectivo de las neuraminidasas

del virus de la influenza A y B. La neuraminidasa viral es importante tanto para la penetración del virus en células no infectadas, como para la liberación de partículas virales recientemente formadas en las células infectadas y la diseminación posterior del virus en el organismo. Las concentraciones del carboxilato de Oseltamivir necesarias para inhibir en 50% la actividad enzimática (CI_{50}) se sitúan en un nivel bajo, en el intervalo nanomolar. *In vitro*, el carboxilato de Oseltamivir inhibe la infección y replicación del virus de la influenza; *in vivo*, inhibe la replicación y patogenicidad del virus de la influenza. La mediana de los valores de CI_{50} de oseltamivir contra aislados de influenza A / H1N1, influenza A / H3N2 e influenza B fue de 2.5 nM (rango 0.93-4.16 nM, N = 74), 0.96 nM (rango 0.13-7.95 nM, N = 774) y 60 nM (20-285 nM, N = 256), respectivamente, en un ensayo de neuraminidasa con un sustrato de MUNANA marcado fluorescentemente

Actividad antiviral: La actividad antiviral del carboxilato de Oseltamivir contra las cepas de laboratorio y los aislados clínicos del virus de la influenza se determinó en cultivo celular. Las concentraciones de carboxilato de Oseltamivir necesarias para la inhibición del virus de la influenza en el cultivo celular fueron muy variables dependiendo del método de ensayo utilizado y del virus que se sometió a prueba.

Las concentraciones efectivas del 50% y del 90% (EC_{50} y EC_{90}) estuvieron dentro del rango de 0.0008 micromolar a más de 35 micromolar y 0.004 micromolar a más de 100 micromolar, respectivamente (1 micromolar = 0.284 microgramos por mL). No se ha establecido la relación entre la actividad antiviral en el cultivo celular, la actividad inhibidora en el ensayo de neuraminidasa y la inhibición de la replicación del virus de la influenza en humanos.

Resistencia: Estudios de cultivo celular: los aislados del virus de la influenza A con susceptibilidad reducida al carboxilato de oseltamivir se han recuperado mediante el paso en serie del virus en cultivo celular en presencia de concentraciones crecientes de carboxilato de Oseltamivir. La susceptibilidad reducida del virus de la influenza a la inhibición por el carboxilato de Oseltamivir puede ser conferida por sustituciones de aminoácidos en la neuraminidasa viral y / o en las proteínas de la hemaglutinina.

Estudios clínicos: Se han obtenido aislamientos con susceptibilidad reducida durante el tratamiento con Oseltamivir y a partir del muestreo durante los estudios de vigilancia comunitaria. Los cambios en la neuraminidasa viral que se han asociado con una susceptibilidad reducida al carboxilato de Oseltamivir se resumen en la Tabla 1. Se desconoce el impacto clínico de esta susceptibilidad reducida.

Las sustituciones de hemaglutinina (HA) seleccionadas en cultivos celulares y asociadas con una susceptibilidad reducida al Oseltamivir incluyen (numeración específica del subtipo de virus de la influenza) A11T, K173G y R453M en H3N2; y H99Q en el virus de la influenza B (linaje de Yamagata). En algunos casos, las sustituciones de HA se seleccionaron junto con las sustituciones de resistencia de NA conocidas y pueden contribuir a una susceptibilidad reducida al Oseltamivir; sin embargo, se desconoce el impacto de las sustituciones de HA en la actividad antiviral del oseltamivir en humanos y es probable que dependa de la cepa.

Tabla 1. Sustituciones de aminoácidos de neuraminidasa asociadas a una susceptibilidad reducida al Oseltamivir.

Sustitución de aminoácidos*

Influenza A N1 (Numeración N1 entre paréntesis)

I117V (I117V), E119V (E119V), R152K (R152K), Y155H (Y155H), F173V (F174V), D198G/N (D199G/N), I222K/R/T/V (I223K/R/T/V), S246N (S247N), G248R+I266V (G249R+I267V), H274Y (H275Y), N294S (N295S), Q312R+I427T (Q313R+I427T), N325K (N325K), R371K (R368K)

Influenza A N2

E41G, E119I/V, D151V, I222L/V, Q226H, SASG245-248 supresión, S247P, R292K, N294S

Influenza B (Numeración B entre paréntesis)

E119A (E117A), P141S (P139S), G142R (G140R), R152K (R150K), D198E/N/Y (D197E/N/Y), I222L/T/V (I221L/T/V), A246D/S/T (A245D/S/T), H274Y (H273Y), N294S (N294S), R371K (R374K), G402S (G407S)

* Toda la numeración es N2, excepto donde se indique.

La selección de virus de influenza A resistentes al Oseltamivir puede ocurrir a frecuencias más altas en niños. Se ha detectado la incidencia de resistencia asociada al tratamiento con oseltamivir en estudios de tratamiento pediátrico con tasas de 27 a 37% y de 3 a 18% (3/11 a 7/19 y 1/34 a 9/50 aislamientos postratamiento, respectivamente). Para el virus de influenza A / H1N1 y virus de influenza A / H3N2, respectivamente. La frecuencia de la selección de resistencia al Oseltamivir y la prevalencia de dicho virus resistente varían estacional y geográficamente.

Se han observado cepas circulantes de influenza estacional que expresan sustituciones asociadas a resistencia a neuraminidasa en individuos que no han recibido tratamiento con oseltamivir. La sustitución asociada a la resistencia al oseltamivir H275Y se encontró en más del 99% de los aislamientos del virus de la influenza H1N1 de 2008 que circulan en los EE. UU. El virus de la influenza H1N1 2009 (“influenza porcina”) fue casi uniformemente susceptible al Oseltamivir; sin embargo, la frecuencia de variantes resistentes circulantes puede cambiar de una temporada a otra. Los prescriptores deben considerar la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad a los medicamentos del virus de la influenza y los efectos del tratamiento si deciden usar Oseltamivir.

Resistencia cruzada: Se ha observado resistencia cruzada entre oseltamivir y zanamivir en ensayos bioquímicos de neuraminidasa. Las sustituciones asociadas a la resistencia al oseltamivir H275Y (numeración N1) o N294S (numeración N2) que se observaron en el subtipo de neuraminidasa N1 y las

sustituciones asociadas con la resistencia al oseltamivir E119V o N294S que se observaron en el subtipo N2 (numeración N2), se asocian con una susceptibilidad reducida a Oseltamivir, pero no a zanamivir. Las sustituciones asociadas a la resistencia a zanamivir Q136K y K150T que se observaron en la neuraminidasa N1 o las sustituciones asociadas a la resistencia a zanamivir S250G que se observaron en la neuraminidasa del virus de la influenza B, confieren una susceptibilidad reducida al zanamivir, pero no al oseltamivir. La sustitución asociada a la resistencia al Oseltamivir R292K que se observó en N2 y las sustituciones asociadas a la resistencia al oseltamivir I222T, D198E / N, R371K o G402S que se observaron en la neuraminidasa del virus de la influenza B, confieren una susceptibilidad reducida tanto al oseltamivir como al zanamivir. Estos ejemplos no representan una lista exhaustiva de sustituciones asociadas a la resistencia cruzada y los prescriptores deben considerar la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad a los fármacos de la influenza y los efectos del tratamiento si deciden usar Oseltamivir.

No se ha identificado ninguna sustitución de aminoácidos que pueda conferir resistencia cruzada entre la clase de inhibidores de neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) y la clase de inhibidores del canal de iones M2 (amantadina, rimantadina). Sin embargo, un virus puede llevar una sustitución asociada a un inhibidor de la neuraminidasa en la neuraminidasa y una sustitución asociada al inhibidor del canal iónico M2 en M2 y, por lo tanto, puede ser resistente a ambas clases de inhibidores. No se ha establecido la relevancia clínica de las evaluaciones fenotípicas de resistencia cruzada.

Respuesta inmune: No se ha realizado ningún estudio de interacción vacuna / oseltamivir de influenza. En estudios de influenza experimental y adquirida naturalmente, el tratamiento con Oseltamivir no afectó la respuesta de anticuerpos humorales normales a la infección

Eficacia: La eficacia clínica del Oseltamivir se ha demostrado en estudios de infección experimental humana y en estudios fase III con influenza adquirida en forma natural.

Tratamiento de la Influenza:

Adultos: Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego de Oseltamivir en adultos entre 18 y 65 años, uno en los EE. UU. y otro fuera de EE. UU. durante el tratamiento de la influenza aguda no complicada. Los sujetos elegibles presentaban fiebre de al menos 37.8°C, acompañada por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (mialgia, escalofríos / sudores, malestar general, fatiga o dolor de cabeza) y el virus de la influenza, se supo, que circulaba en la comunidad. Los sujetos se aleatorizaron para recibir Oseltamivir oral o placebo durante 5 días. A todos los sujetos inscritos se les permitió tomar medicamentos para reducir la fiebre.

De 1,355 sujetos inscritos en estos dos ensayos, 849 (63%) sujetos estaban infectados por influenza (la mediana de la edad 34 años, 52% hombres, 90% caucásicos, 31% fumadores). De los 849 sujetos

infectados con influenza, el 95% estaban infectados con influenza A, el 3% con influenza B y el 2% con influenza de tipo desconocido.

La medicación del estudio se inició dentro de las 40 horas de la aparición de los síntomas y se administró dos veces al día durante 5 días. Se solicitó a los sujetos que autoevaluaran los síntomas asociados con la influenza (congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores, fatiga, dolores de cabeza y escalofríos / sudores) dos veces al día como “ninguno”, “leve”, “moderado” o “grave”. El tiempo de mejora se calculó a partir del momento de inicio del tratamiento hasta el momento en que todos los síntomas se evaluaron como “ninguno” o “leve”. En ambos ensayos, hubo una reducción de 1.3 días en el tiempo medio de mejora en los sujetos infectados con influenza que recibieron 75 mg de Oseltamivir dos veces al día durante 5 días en comparación con los sujetos que recibieron placebo. Los análisis de subgrupos por sexo no mostraron diferencias en el efecto del tratamiento de Oseltamivir en hombres y mujeres.

En el tratamiento de la influenza, no se demostró una mayor eficacia en sujetos que recibieron dosis más altas de Oseltamivir.

Adolescentes y adultos con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica: Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo no pudo demostrar la eficacia de Oseltamivir (75 mg dos veces al día durante 5 días) en el tratamiento de la influenza en adultos y adolescentes (13 años o más) con insuficiencia cardíaca crónica (excluyendo la idiopática crónica hipertensión) o enfermedades respiratorias, medidas por el tiempo para aliviar todos los síntomas. Sin embargo, en pacientes tratados con Oseltamivir hubo un cese más rápido de la enfermedad febril. No se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones de la influenza entre los grupos de tratamiento y placebo en esta población.

Pacientes geriátricos: Se llevaron a cabo tres ensayos de tratamiento doble ciego controlados con placebo en sujetos que tenían al menos 65 años en tres temporadas consecutivas. Los criterios de inscripción fueron similares a los de los ensayos en adultos, con la excepción de que la fiebre se definió como mayor a 36.4 °C. De 741 sujetos inscritos, 476 (65 %) sujetos estaban infectados con influenza; de estos, el 95 % se infectaron con influenza tipo A y el 5 % con influenza tipo B.

En el análisis agrupado, hubo una reducción de 1 día en el tiempo medio de mejora en sujetos infectados con influenza que recibieron 75 mg de Oseltamivir dos veces al día durante 5 días en comparación con aquellos que recibieron placebo (p = NS). Se observó cierta variabilidad estacional en los resultados de eficacia clínica.

Pacientes pediátricos (1 año a 12 años): Se realizó un ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes pediátricos de 1 año a 12 años (mediana de edad de 5 años) que tenían fiebre (al menos 100°F) más un síntoma respiratorio (tos o coriza) cuando se sabía que el virus de la influenza estaba circulando en la comunidad. De 698 sujetos inscritos en este ensayo, 452 (65%) estaban infectados por influenza

(50% varones, 68% caucásicos). De los 452 sujetos infectados con influenza, el 67% estaban infectados con influenza A y el 33% con influenza B.

La eficacia en este ensayo se determinó por el tiempo para aliviar o resolver los signos y síntomas de la influenza, medido por un punto final compuesto, que requirió que se cumplieran las siguientes cuatro condiciones individuales: i) alivio de la tos, ii) alivio del coriza, iii) resolución de fiebre, e iv) informe de los padres sobre el regreso de la salud y actividades normales. El tratamiento con Oseltamivir de 2 mg por kg dos veces al día, que se inició dentro de las 48 horas posteriores al momento de los síntomas, redujo el tiempo compuesto total hasta la ausencia de enfermedad en 1.5 días en comparación con el placebo. Los análisis de subgrupos por sexo no mostraron diferencias en el efecto del tratamiento de Oseltamivir en sujetos pediátricos masculinos y femeninos.

Infectados con influenza de 2 semanas hasta menores de 1 año (incluidos bebés prematuros, de al menos, 36 semanas después de la edad de concepción). Los sujetos recibieron Oseltamivir en dosis que varían de 2 a 3.5 mg por kg dos veces al día durante 5 días, dependiendo de la edad del sujeto. Estos ensayos clínicos no fueron diseñados para evaluar la eficacia clínica o la respuesta virológica.

De los 136 sujetos menores de 1 año matriculados y dosificados en los ensayos, la mayoría de los sujetos eran hombres (55%), blancos (79%), no hispanos (74%), a término (76%) e infectado con influenza A (80%).

Los datos farmacocinéticos indicaron que una dosis de 3 mg por kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 2 semanas a menos de 1 año proporcionó concentraciones de Oseltamivir similares o superiores a las observadas en pacientes pediátricos mayores y adultos que recibieron la dosis aprobada y proporcionaron la base para aprobación.

Profilaxis de influenza:

Sujetos adultos y adolescentes (13 años y mayores): Se ha demostrado la eficacia de Oseltamivir en la prevención de la enfermedad de la influenza de origen natural en tres ensayos clínicos de profilaxis estacional (brote comunitario) y un ensayo de profilaxis posterior a la exposición en contactos domiciliarios. El punto final de eficacia para todos estos ensayos fue la incidencia de influenza clínica confirmada y definida por laboratorio por cumplir con todos los criterios siguientes (todos los signos y síntomas se deben registrar dentro de las 24 horas):

- temperatura oral mayor o igual a 37.2 °C,
- al menos un síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta, congestión nasal)

- al menos un síntoma constitucional (malestar y dolores, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos / sudor) y
- ya sea un aislamiento positivo del virus o un aumento de cuatro veces la concentración de anticuerpos del virus de la referencia.

En un análisis conjunto de dos ensayos de profilaxis para influenza estacional en adultos sanos no vacunados (de 18 a 65 años), 75 mg de Oseltamivir una vez al día durante 42 días durante un brote comunitario redujeron la incidencia de influenza clínica confirmada por laboratorio del 5% (25/519) para el grupo placebo hasta el 1% (6/520) para el grupo Oseltamivir.

En el estudio clínico sobre profilaxis para la influenza estacional (brote comunitario) en residentes ancianos en hogares para cuidado de ancianos, aproximadamente el 80%, 43% y 14% de los sujetos que se vacunaron, tenían trastornos cardíacos y tenían trastornos obstructivos crónicos de las vías respiratorias, respectivamente. En este estudio, los sujetos se aleatorizaron para recibir Oseltamivir a dosis de 75 mg una vez al día o placebo por vía oral durante 42 días. La incidencia de influenza clínica confirmada por el laboratorio fue del 4% (12/272) en los sujetos tratados con placebo en comparación con menos del 1% (1/276) en los sujetos tratados con Oseltamivir.

En el ensayo de profilaxis posterior a la exposición en contactos domiciliarios (de 13 años o más) de un caso índice de influenza, se administró el Oseltamivir a dosis de 75 mg una vez al día o placebo por vía oral dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas en el caso índice y se continuó durante 7 días (los casos índices no recibieron el tratamiento con Oseltamivir). La incidencia de influenza clínica confirmada por el laboratorio fue del 12% (24/200) en los sujetos tratados con placebo en comparación con el 1% (2/205) en los sujetos tratados con Oseltamivir.

Sujetos pediátricos (1 año a 12 años): La eficacia del Oseltamivir en la prevención de la enfermedad por influenza de origen natural se demostró en un estudio aleatorizado y abierto de profilaxis posterior a la exposición en contactos domiciliarios que incluyó pacientes pediátricos de 1 año a 12 años, tanto como de casos índice como como contactos familiares. Todos los casos índices en este ensayo recibieron Oseltamivir suspensión oral en dosis de 30 a 60 mg por vía oral una vez al día durante 10 días. El parámetro de eficacia fue la incidencia de influenza clínica confirmada por el laboratorio en el hogar. La influenza clínica confirmada por el laboratorio se definió como el cumplimiento de todos los siguientes criterios:

- Temperatura oral de al menos 37.8 °C,
- Tos y / o coriza registradas dentro de las 48 horas, y

- Aislamiento positivo del virus o un aumento de cuatro veces o más en la concentración de los anticuerpos del virus desde el inicio o durante las visitas a la enfermedad.

Entre los contactos domiciliarios de 1 año a 12 años que aún no habían eliminado el virus al inicio del estudio, la incidencia de influenza clínica confirmada por laboratorio fue menor en el grupo que recibió profilaxis con Oseltamivir [3% (3/95)] en comparación con el grupo que no recibió profilaxis con Oseltamivir [17% (18/106)].

Sujetos inmunocomprometidos: Se realizó un ensayo doble ciego controlado con placebo para la profilaxis estacional de la influenza en 475 sujetos inmunocomprometidos (incluidos 18 pacientes pediátricos de 1 año a 12 años) que habían recibido un órgano sólido (n= 388; hígado, riñón, hígado y riñón) o trasplantes de células madre hematopoyéticas (n= 87). La mediana de tiempo transcurrido desde el trasplante para receptores de trasplante de órgano sólido fue de 1,105 días para el grupo placebo y 1,379 días para el grupo Oseltamivir. La mediana del tiempo transcurrido desde el trasplante para los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas fue de 424 días para el grupo placebo y de 367 días para el grupo que recibió Oseltamivir. Aproximadamente el 40% de los sujetos recibieron la vacuna contra la influenza antes de ingresar al estudio. El punto final primario de eficacia fue la incidencia de influenza clínica confirmada, definida como una temperatura oral superior a 37.2°C, más tos y / o coriza, todo registrado dentro de las 24 horas, más un cultivo de virus positivo o un cuádruple aumento en la concentración de anticuerpos del virus desde el inicio. Los sujetos recibieron tratamiento con 75 mg de Oseltamivir o placebo una vez al día por vía oral durante 12 semanas. La incidencia de influenza clínica confirmada fue del 3% (7/238) en el grupo placebo en comparación con el 2% (5/237) en el grupo receptor de Oseltamivir; esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se realizó un análisis secundario con los mismos síntomas clínicos y con RT-PCR para confirmación de laboratorio de la infección por influenza. Entre los sujetos que no estaban eliminando virus al inicio del estudio, la incidencia de infección por influenza clínica confirmada por RT-PCR fue del 3% (7/231) en el grupo placebo y <1% (1/232) en el grupo que recibió Oseltamivir.

Contraindicaciones:

Seltaferon® suspensión está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida al Oseltamivir o a cualquier componente de la fórmula del producto.

Precauciones Generales:

Deben considerarse las siguientes condiciones y situaciones cuando se administra Oseltamivir:

Seltaferon® no es un sustituto de la vacunación estacional de influenza y se debe considerar la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad y efectos adversos de los medicamentos vs. la influenza al momento de decidir el tratamiento. Adicionalmente, se debe considerar que los virus causantes de influenza pueden cambiar con el tiempo

Seltaferon® no se recomienda para pacientes con enfermedad renal en etapa final no sometidos a diálisis.

Riesgo de infecciones por bacterias: No existe evidencia con relación a la eficacia del Oseltamivir en cualquier otra enfermedad causada por patógenos distintos a virus de la influenza. Las infecciones bacterianas graves pueden iniciar con síntomas parecidos a los de influenza, pueden coexistir u ocurrir como complicaciones durante el curso de la enfermedad por influenza. El oseltamivir no ha demostrado prevenir las complicaciones por infecciones bacterianas. Se recomienda al médico prescriptor, se mantenga alerta de la posibilidad de ocurrir infecciones bacterianas secundarias y tratar según corresponda.

Atención fenilcetonúricos, este producto contiene fenilalanina. Contiene aspartamo.

Contiene 9.14 por ciento de otros azúcares

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: Si bien se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de Oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y post autorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo posnatal. Las mujeres embarazadas pueden tomar Oseltamivir, tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia: Basado en datos limitados, se ha informado que el Oseltamivir y Carboxilato de Oseltamivir están presentes en la leche humana en niveles bajos que se considera poco probable conducir a la toxicidad en el lactante amamantado. Los niveles de Oseltamivir detectados son muy bajos y sub terapéuticos para el lactante.

Fertilidad: En relación con los datos preclínicos, no hay evidencia de que Oseltamivir tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Reacciones secundarias y adversas:

Reacciones adversas en tratamiento y profilaxis en adultos y adolescentes mayores de 13 años: El perfil de seguridad general de Oseltamivir se basa en datos de 2,646 adultos y adolescentes que recibieron la dosis recomendada de 75 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días para el tratamiento de la influenza y 1,943 adultos y adolescentes que recibieron la dosis recomendada de 75 mg por vía oral diariamente por hasta 6 semanas para la profilaxis de la influenza en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más comunes en el tratamiento agrupado y los ensayos de profilaxis agrupados en adultos y adolescentes se muestran en la Tabla 3. La mayoría de estas reacciones adversas se reportaron en una sola ocasión, ocurrieron en el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron

espontáneamente en 1 a 2 días. Este resumen incluye adultos / adolescentes que no están sanos y a sujetos que están “en riesgo” (sujetos con mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la influenza, por ejemplo, pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica). En general, el perfil de seguridad en los sujetos que están “en riesgo” fue cualitativamente similar al de adultos / adolescentes por demás sanos.

Tabla 3. Reacciones adversas que ocurren en $\geq 1\%$ de adultos y adolescentes (13 años en adelante) en ensayos de tratamiento y profilaxis*.

Clase de órgano del sistema	Ensayos de tratamiento		Ensayos de profilaxis Oseltamivir		Categoría de Frecuencia
	Oseltamivir	Placebo	Oseltamivir	Placebo	
	75 mg dos veces al día (n = 2646)	(n=1977)	75 mg una vez al día (n = 1943)	(n=1586)	
Alteraciones gastrointestinales					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy común
Vómitos	8%	3%	2%	1%	
Alteraciones del sistema nervioso					
Dolor de cabeza	2%	1%	17%	16%	Muy común
Alteraciones generales					
Dolor	<1%	<1%	4%	3%	Común

*Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de adultos y adolescentes tratados con Oseltamivir y $\geq 1\%$ mayores en sujetos tratados con Oseltamivir en comparación con sujetos tratados con placebo en el tratamiento o en los ensayos de profilaxis.

Reacciones de la piel o hipersensibilidad graves como síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme; en caso de ocurrir; suspender el tratamiento con Oseltamivir e iniciar el manejo con el tratamiento apropiado en caso de sospecha de la reacción o reacciones alérgicas similares.

Eventos neuropsiquiátricos: Existen reportes posteriores a la aprobación regulatoria de delirio y comportamiento anormal que condujo a lesión, y en algunos casos a evolución fatal en pacientes que recibieron Oseltamivir. Debido a que estos reportes ocurrieron de forma espontánea durante la práctica clínica, no se puede hacer una estimación sobre su frecuencia, pero se asume son poco frecuentes en concordancia a lo reportado en la literatura médica. Estos eventos fueron reportados principalmente en población pediátrica y por lo general tuvieron un inicio abrupto con resolución rápida. La causalidad del Oseltamivir en relación con estos eventos no ha sido establecida. La influenza puede también asociarse a una variedad de conductas y síntomas neurológicos que incluyen alucinaciones, delirio y conducta anormal. Estos eventos pueden ocurrir bajo el entorno de una encefalitis o encefalopatía, pero también han ocurrido sin enfermedad grave evidente. Supervise de forma continua al paciente que recibe tratamiento con Oseltamivir y diagnóstico de Influenza para detectar signos de conducta anormal. Si ocurren síntomas neuropsiquiátricos, evalúe los riesgos y el beneficio de continuar el tratamiento del paciente con Oseltamivir.

Reacciones adversas en tratamiento y profilaxis en sujetos pediátricos (1 año a 12 años): Un total de 1,481 sujetos pediátricos (incluidos los sujetos pediátricos sanos de 1 año a 12 años y los pacientes pediátricos asmáticos de 6 a 12 años) participaron en ensayos clínicos de Oseltamivir para el tratamiento contra la influenza. Un total de 859 pacientes pediátricos recibieron tratamiento con Oseltamivir para la suspensión oral, ya sea a una dosis de 2 mg por kg dos veces al día durante 5 días o por dosificación en banda de peso. El vómito fue la única reacción adversa reportada con una frecuencia de >1% en los sujetos que recibieron Oseltamivir (16%) en comparación con el placebo (8%). Entre los 148 pacientes pediátricos de 1 año a 12 años que recibieron Oseltamivir en dosis de 30 a 60 mg una vez al día durante 10 días en un estudio de profilaxis posterior a la exposición en contactos domiciliarios (n= 99) y en una temporada separada de 6 semanas el estudio de seguridad de la profilaxis de la influenza (n= 49), el vómito fue la reacción adversa más frecuente (8% en Oseltamivir frente al 2% en el grupo sin profilaxis).

Reacciones adversas en sujetos pediátricos (de 2 semanas hasta menores de 1 año): La evaluación de las reacciones adversas en pacientes pediátricos de 2 semanas a menos de 1 año se basa en dos estudios abiertos que incluyeron datos de seguridad de 135 sujetos infectados con influenza de 2 semanas a menos de 1 año (incluidos bebés prematuros de al menos 36 semanas después de la edad de concepción) expuestos a Oseltamivir en dosis que varían de 2 a 3.5 mg por kg de formulación para suspensión oral dos veces al día por vía oral durante 5 días. El perfil de seguridad de Oseltamivir fue similar en todo el rango de edad estudiado, siendo el vómito (9%), diarrea (7%) y la dermatitis por el pañal (7%) las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia y fueron en lo general, comparables a aquellas observadas en sujetos pediátricos y adultos mayores.

Reacciones adversas del ensayo de profilaxis en sujetos inmunocomprometidos: En un estudio de profilaxis estacional de 12 semanas en 475 sujetos inmunocomprometidos, que incluyó a 18 sujetos pediátricos de 1 año a 12 años, el perfil de seguridad en los 238 sujetos que recibieron 75 mg de

Oseltamivir una vez al día fue consistente con el observado previamente en otros estudios clínicos sobre profilaxis con Oseltamivir.

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Vacuna contra Influenza Intranasal de Virus Vivos Atenuados (LAIV): El uso simultáneo de Oseltamivir con la Vacuna contra la Influenza de Virus Vivos Atenuados Intranasal no ha sido evaluado. Sin embargo, debido al potencial del Oseltamivir de inhibir la replicación del virus de la vacuna viva, existe la posibilidad de reducir la eficacia de la vacuna contra la influenza de virus vivos atenuados intranasal (LAIV), se recomienda evitar administración de LAIV dentro de 2 semanas antes o 48 horas después de la administración de Oseltamivir, a menos que esté médicamente indicado.

Vacuna contra influenza inactivada: La vacuna inactivada contra influenza puede ser administrada en cualquier momento relativa al uso de Oseltamivir.

Fármacos sin interacción clínicamente significativa con Oseltamivir: Ningún ajuste de dosis es necesario para Oseltamivir o el fármaco concomitante cuando se coadministre Oseltamivir con amoxicilina, acetaminofen, aspirina, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), rimantadina, amantadina o warfarina.

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

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 aniónica) y la capacidad excretora de estas vías. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba Oseltamivir en sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

Existen pocos reportes de niveles elevados de enzimas hepáticas, en pacientes con enfermedad tipo influenza (Like-Illness) que están recibiendo Oseltamivir.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Datos en animales: Estudios en relación con los efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal se llevaron a cabo en ratas (50, 250 y 1500 mg/kg/día) y conejos (50, 150 y 500 mg/kg/día) por vía oral. La exposición relativa de estas dosis fue a aquellas en el humano, en rata de 2, 13 y 100 veces respectivamente y la exposición en conejo fue de 4, 8 y de 50 veces, basadas en el AUC. Estudios farmacocinéticos indican que hubo exposición fetal en ambas especies. En el estudio con ratas, fue

informada mínima toxicidad materna en el grupo de 1500 mg/kg/día. En el estudio de conejo se observó una toxicidad materna leve y marcada en los grupos de 150 y 500 mg/kg de día. A las dosis maternalmente tóxicas, se observaron aumentos estadísticamente significativos en las tasas de incidencia de una variedad de anormalidades esqueléticas menores y variantes en la descendencia expuesta. Sin embargo, la tasa de incidencia individual de cada anormalidad esquelética o variante se mantuvieron dentro de las tasas de antecedentes de ocurrencia reportadas para las especies estudiadas.

En estudios de carcinogenicidad durante 2 años en ratones y ratas que recibieron dosis orales diarias del profármaco Fosfato de Oseltamivir a dosis de 400 mg y 500 mg/kg, respectivamente; el profármaco y la forma activa, carboxilato de Oseltamivir no indujeron aumentos estadísticamente significativos en los tumores en comparación con los controles. La media máxima de exposición diaria a la prodroga en ratones y ratas fueron respectivamente, de 130 y 320 veces mayores a aquellas de las dosis clínicas recomendadas en humanos, basados en comparaciones del AUC. Los respectivos márgenes de seguridad de las exposiciones para el Carboxilato de Oseltamivir activo fueron de 15 y 50 veces.

El oseltamivir fue encontrado como no-mutagénico en la prueba de Ames y el ensayo de cromosomas de linfocitos humanos con y sin activación enzimática y fue negativo en la prueba de micronúcleo de ratón. Fue encontrada positiva la prueba de transformación celular en células de embrión de hámster sirio (SHE). El Carboxilato de Oseltamivir, fue no-mutágeno en la prueba de Ames y el ensayo en linfoma de ratón L5178Y con y sin activación enzimática, así mismo fue negativa en la prueba de transformación de células SHE.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administró a ratas hembras Oseltamivir a dosis de 50, 250, y 1500 mg/kg/día durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el 6to día de embarazo. Los machos fueron dosificados durante 4 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y 2 semanas después del apareamiento. No hubo efectos sobre la fertilidad, el apareamiento, rendimiento o desarrollo embrionario temprano en cualquier nivel de dosis. Las dosis más altas de este estudio fueron aproximadamente 100 veces aquellas de la exposición sistémica humana ($AUC_{0-24\text{ h}}$) de Carboxilato de Oseltamivir que se produce después de la administración de la máxima dosis humana recomendada.

Datos en humanos: Estudios observacionales prospectivos y retrospectivos publicados de aproximadamente 1.500 mujeres expuestas a Oseltamivir durante el embarazo, incluyendo a aproximadamente 400 mujeres expuestas durante el primer trimestre, indican que la tasa observada de malformaciones congénitas fue no mayor a la tasa observada en la población general que se empleó como comparador, independientemente de cuando el tratamiento fue administrado durante el período gestacional.

Dosis y vía de administración:

Vía de administración: Oral

Seltaferon® suspensión: La reconstitución del medicamento debe hacerse conforme a las indicaciones dadas en los empaques y/o instructivo anexo. Una vez reconstituido, cada 1 mL contiene 6 mg de Oseltamivir.

Tratamiento de la influenza: El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos primeros días siguientes al comienzo de los síntomas de influenza.

Prevención de influenza:

Adultos y adolescentes: El tratamiento debe iniciarse dentro los dos días siguientes al contacto. La seguridad y eficacia se han demostrado hasta seis semanas. La protección se mantiene tanto como dure la administración.

Dosis:

Para tratamiento y profilaxis de influenza en pacientes pediátricos: La dosis está con relación al peso del paciente conforme a lo siguiente:

Peso	Tratamiento Dosis para 5 días	Profilaxis Dosis para 10 días*	Volumen de Suspensión para cada dosis
Pacientes de 2 semanas o menores de 1 año			
Cualquier peso	3 mg/kg dos veces al día	No es aplicable	0,5 mL/kg
Pacientes 1 a 12 años basado en el peso corporal			
15,0 kg o menos	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	5,0 mL
15,1 kg a 23,0 kg	45 mg dos veces al día	45 mg una vez al día	7,5 mL
23,1 kg a 40,0 kg	60 mg dos veces al día	60 mg una vez al día	10,0 mL
≥ 40 kg	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día	12,5 mL

Para tratamiento de influenza en los adultos y adolescentes mayores de 13 años: Tratamiento: Administrar 75 mg dos veces al día durante 5 días. Profilaxis: Administrar 75 mg una vez al día durante 10 días.

Para el tratamiento y profilaxis de influenza en pacientes con insuficiencia renal: La dosis está con relación a la depuración de creatinina del paciente conforme a lo siguiente:

Insuficiencia renal (Depuración de creatinina)	Régimen de tratamiento recomendado	Régimen de profilaxis recomendado
Leve (>60-90 mL/min)	75 mg 2 veces al día por 5 días	75 mg 1 vez al día
Moderado (>30-60 mL/min)	30 mg 2 veces al día por 5 días	30 mg 1 vez al día
Severa (>10-30 mL/min)	30 mg 1 vez al día por 5 días	30 mg En días alternos
Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en hemodiálisis (≤ 10 mL/min)	30 mg inmediatamente y 30 mg después de cada ciclo de hemodiálisis (La duración no deberá exceder 5 días)	30 mg inmediatamente y 30 mg después de ciclos de hemodiálisis alternos
Pacientes IRCT en diálisis peritoneal continua ambulatoria (≤ 10 mL/min)	Dosis única de 30 mg administrada inmediatamente	30 mg inmediatamente y continuar con 30 mg semanalmente
Pacientes IRCT que no se tratan con diálisis	No se recomienda fosfato de oseltamivir suspensión	No se recomienda fosfato de oseltamivir suspensión

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Aunque hasta la fecha no se conoce ningún caso de sobredosificación, cabe prever que los síntomas de una sobredosis aguda consistirían en náusea, con o sin vómito. Las dosis únicas de hasta 1,000 mg de oseltamivir se han tolerado bien excepto por la náusea y vómito.

Presentaciones:

Caja con frasco con polvo para reconstituir 60 mL con dosificador incluido.

Caja con frasco con polvo para reconstituir 125 mL con dosificador incluido.

Recomendaciones sobre almacenamiento:

Consérvese la caja bien cerrada a no más de 30 °C.

Hecha la mezcla conserve el frasco bien cerrado a no más de 25 °C durante 10 días o en condiciones de refrigeración de 2 °C a 8 °C durante 17 días.

Leyendas de protección:

Literatura exclusiva para el médico.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

En caso de embarazo o lactancia, consultar a su médico.

Atención fenilcetonúricos, este producto contiene fenilalanina.

Contiene aspartamo.

Contiene 9.14 por ciento de otros azúcares.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y

farmacovigilancia@liomont.com.mx

Laboratorio y dirección:

Hecho en México por:

Laboratorios Liomont S.A. de C.V.

Adolfo López Mateos No.68, Col. Cuajimalpa,

C.P. 05000, Deleg. Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México.

® Marca registrada

Número de registro y clave IPPA:

Reg. Núm. 320M2018 SA IV

SELTAFERON CÁPSULAS

Denominación Genérica:

Oseltamivir.

Forma Farmacéutica y Formulación:

Cápsulas.

Cada cápsula contiene:

Fosfato de oseltamivir equivalente a..... 75.0 mg
de oseltamivir

Excipiente cbp..... 1 cápsula

Indicaciones Terapéuticas:

Está indicado para el tratamiento de la influenza en los adultos y niños \geq 6 meses de edad. Está indicado para la prevención de la influenza en los adultos y niños \geq 1 año.

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

Mecanismo de acción: El fosfato de oseltamivir es el profármaco del carboxilato de oseltamivir, un potente inhibidor selectivo de las neuraminidasas del virus de la influenza A y B. La neuraminidasa viral es importante tanto para la penetración del virus en células no infectadas, así como para la liberación de partículas virales recientemente formadas en las células infectadas y la diseminación posterior del virus en el organismo

El carboxilato de oseltamivir inhibe las neuraminidasas de los virus de la influenza tipo A y B. Las concentraciones del carboxilato de oseltamivir necesarias para inhibir en 50% la actividad enzimática (CISO) se sitúan en un bajo intervalo mano molar. *In vitro*, el carboxilato de oseltamivir inhibe la infección y prelicación del virus de la influenza; *in vivo*, inhibe la replicación y patogenicidad del virus de la influenza.

Eficacia: Se ha demostrado la eficacia clínica de oseltamivir en influenza adquirida en forma natural y experimental. En ambas condiciones el tratamiento con oseltamivir no afectó a la respuesta inmunitaria humoral a la infección. No se espera tampoco que el tratamiento con oseltamivir influya en la respuesta de los anticuerpos a las vacunas inactivadas

Tratamiento de la influenza adquirida de forma natural: Durante la temporada de influenza entre 1997 y 1998 en el hemisferio norte, se administró oseltamivir a pacientes cuyo inicio de los síntomas fue menor a 40 horas. El 97% de los pacientes estaban infectados por el virus de la influenza tipo A, y 3% por el virus de la influenza tipo B. El tratamiento con oseltamivir redujo significativamente la duración de los signos y síntomas relevantes en 32 horas

En pacientes con influenza confirmada, la gravedad de ésta disminuyó igualmente con oseltamivir en 38% en comparación con el placebo. Adicionalmente, el empleo de asociadas a la influenza tratadas con antibiótico en adultos jóvenes y sanos. Estas complicaciones incluyen bronquitis, neumonía, sinusitis y otitis media.

También se apreciaron datos claros de eficacia en los criterios secundarios de evaluación de la actividad antiviral, tanto en la disminución de la liberación de virus como en la disminución del área bajo la curva de la cantidad de virus

Según datos correspondientes al tratamiento de la influenza entre población de la tercera edad, la administración de 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante cinco días, se asoció a una disminución de la duración promedio de la enfermedad clínicamente relevante, similar a la observada en los estudios terapéuticos con adultos jóvenes. Para la población de pacientes mayores de 13 años con coexistencia de influenza y neumopatía o cardiopatía crónicas que recibió el mismo esquema posológico de oseltamivir o placebo, no se apreciaron diferencias entre los pacientes que tomaron oseltamivir y el placebo en cuanto a la mediana de duración de todos los síntomas gripales, aunque la duración de la fiebre disminuyó aproximadamente en un día en el grupo que recibió oseltamivir el tratamiento disminuyó también considerablemente la proporción de pacientes con diseminación del virus en el segundo y cuarto días. En cuanto al perfil de seguridad de oseltamivir no se apreciaron diferencias en las poblaciones de riesgo con respecto a la población adulta general.

Tratamiento de la influenza en los niños: En niños con edades entre 1 y 12 años (edad promedio 5.3) que presentaban fiebre ($> 37.8^{\circ}\text{C}$) más un síntoma respiratorio (tos o coriza) al momento de identificar el virus de la influenza en la comunidad, 67% de los pacientes afectados por el virus de la influenza estaban infectados con el virus tipo A y 33% con el virus tipo B. El tratamiento con oseltamivir comenzado dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, redujo significativamente la duración de la enfermedad, en 35.8 horas, en comparación al placebo. La duración de la enfermedad se definió como el tiempo hasta alcanzar el alivio de la tos, la congestión nasal, la resolución de la fiebre, la recuperación de la salud y el regreso a la actividad normal. La proporción de pacientes que desarrollaron otitis media aguda se redujo en 40% en los niños que recibieron oseltamivir versus placebo. Los niños que estaban recibiendo oseltamivir recuperaron la salud y regresaron a la actividad normal, casi 2 días antes que aquellos que estaban recibiendo placebo.

La eficacia en niños asmáticos fue evaluada con 334 niños con edades entre los 6 y 12 años, de los cuales 53.6% fueron positivos a la influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la duración promedio de la enfermedad no se redujo significativamente. Para el día 6 (el último día de tratamiento) el VEF1 (volumen espiratorio forzado del primer segundo) se había incrementado en 10.8% en el grupo tratado con oseltamivir, en comparación a 4.7% de los pacientes tratados con placebo ($p=0.0148$ en esta población).

Prevención de la influenza:

Prevención de la influenza en adultos y adolescente: La eficacia de oseltamivir para prevenir la influenza A y B adquirida en forma natural, ha sido demostrada. Para adultos y adolescentes en contacto con una persona con influenza en su domicilio, la administración de oseltamivir se inició dentro de los 2 días siguientes al inicio de los síntomas de la persona infectada y continuó durante siete días y redujo significativamente la incidencia de la influenza que ocurrió en los contactos en 92%.

Para adultos sanos no vacunados, de entre 18 a 65 años, oseltamavir redujo significativamente la incidencia de los síntomas clínicos de influenza en 76% durante un brote comunitario de la infección, recibiendo oseltamivir durante un periodo de 42 días.

En el caso de pacientes ancianos residentes en asilos, donde 80% habían sido vacunados en la temporada del estudio, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de los síntomas clínicos de la influenza en 92%. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la bronquitis, la neumonía y la sinusitis, asociados a la influenza en 86%, recibiendo oseltamivir durante un periodo de 42 días

Aproximadamente 1% de los casos que tomaron oseltamivir como prevención de la influenza contrajeron la infección durante el periodo de administración. Oseltamivir también redujo significativamente la incidencia de la diseminación del virus y previno con éxito la transmisión viral en las familias

Prevención de la influenza en niños: La eficacia de oseltamivir en la prevención de la influenza adquirida en forma natural ha sido demostrada en un estudio de prevención posterior a la exposición dentro del hogar, que incluyó niños de 1 a 12 años, tanto como casos índices como contactos familiares. El parámetro primario de eficacia en este estudio fue la incidencia de casos de influenza clínica confirmados por laboratorio.

Profilaxis de influenza en pacientes inmunocomprometidos: se realizó un estudio doble-ciego controlado con placebo para la profilaxis estacional de la influenza en 475 sujetos inmunocomprometidos, incluyendo 18 niños de 1 a 12 años de edad. La influenza fue confirmada por laboratorio tal y como se define en RT-PCR además de la temperatura oral de > 37.2°C adicional a tos y/o coriza todo esto registrado en 24 horas. Dentro de los sujetos quienes no habían diseminado el virus al inicio, oseltamivir redujo la incidencia, confirmado por laboratorio clínico, de 3.0% (7/231) en el grupo quienes no recibían profilaxis a 0.4% (1/232) en el grupo recibiendo profilaxis.

Resistencia viral:

Sensibilidad reducida de neuraminidasa viral: Se ha examinado el riesgo de la aparición de virus de influenza con susceptibilidad reducida o resistencia a oseltamivir. Todos los pacientes a quienes se les detectó como portadores de virus oseltamivir resistentes, lo fueron sólo transitoriamente, curándose del virus normalmente y sin presentar agravamiento de los síntomas subyacentes.

Población de pacientes	Pacientes con mutaciones resistentes (%)	
	Fenotipos*	Genotipos y fenotipos*
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%)

*No se realizaron estudios completos de genotipo en todos los estudios.

No se ha observado evidencia de resistencia al medicamento asociado con el uso de oseltamivir hasta la fecha en la postexposición (7 días), a la postexposición entre los contactos familiares (10 días) y la prevención de la influenza estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia durante el estudio de 12 semanas de profilaxis en sujetos inmunocomprometidos.

Datos clínicos y de farmacovigilancia; se han detectado mutaciones naturales asociadas con susceptibilidad reducida a oseltamivir *in vitro* en virus de influenza A y B aislados de pacientes sin exposición a oseltamivir. Por ejemplo, en 2008 la mutación H275Y asociada con la resistencia a oseltamivir se encontró en >99% de la cepa de influenza H1N1 circulante en Europa, mientras que para la influenza H1N1 en 2009 (“gripe porcina”) fue casi uniformemente susceptible a oseltamivir. Las cepas resistentes también se han aislado de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos, tratados con oseltamivir. La susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de dichos virus parece variar de forma estacional y geográfica. La resistencia a oseltamivir también se ha reportado a pacientes con influenza H1N1 pandémica en asociación con regímenes de tratamiento tanto terapéuticos como profilácticos.

La tasa de aparición de resistencia puede ser más alta en los grupos de edad más jóvenes, y en pacientes inmunocomprometidos. En los virus resistentes a oseltamivir aislados de pacientes tratados con oseltamivir y las cepas de virus de influenza de laboratorio resistentes a oseltamivir se han encontrado mutaciones en las neuraminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia tienden a ser específicas del subtipo viral.

Los médicos prescriptores deben tener en cuenta la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad al medicamento de virus de la influenza para cada estación cuando decidan utilizar oseltamivir (para información más actualizada, por favor véase los sitios en internet de la OMS y de las autoridades locales).

Farmacocinética:

Absorción: Oseltamivir se absorbe, rápidamente en el tubo digestivo tras la administración oral de fosfato de oseltamivir y se convierte ampliamente y predominantemente en su metabolito activo por acción de las

esterasas hepáticas. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo ya son detectables al cabo de 30 minutos, alcanzar sus valores máximos entre las 2 y 3 horas después de la dosis y superan ampliamente (>20 veces) las concentraciones plasmáticas del profármaco.

Al menos 75% de una dosis oral alcanza la circulación general en forma de metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no varían cuando oseltamivir se administra con los alimentos

Distribución: El volumen medio de distribución en equilibrio (v_e) del metabolito activo se sitúa en torno a los 23 litros en el humano. El metabolito activo llega a todos los lugares afectados por la infección por influenza, según se ha demostrado en los estudios con hurones, ratas y conejos. En estos estudios, se detectaron concentraciones antivíricas del metabolito activo en el tejido pulmonar, el líquido de lavado bronco alveolar, mucosa nasal, el oído medio y la tráquea tras la administración oral de fosfato de oseltamivir

El metabolito activo apenas se une a las proteínas plasmáticas humanas (fracción de fijación a las proteínas aproximadamente de 3%). El grado de fijación de profármaco a las proteínas plasmáticas humanas es de 42%. Estos valores son insuficientes para provocar interacciones farmacológicas importantes.

Metabolismo: El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de las esterasas localizadas predominantemente en el hígado. Ni el oseltamivir ni su metabolito activo son sustrato o inhibidores de la isoenzimas del sistema citocromo P-450

Eliminación: El oseltamivir absorbido se elimina principalmente (<90%) por biotransformación en su metabolito activo. Éste por su parte, no se metaboliza y se elimina con la orina. Las concentraciones plasmática máximas del metabolito activo descienden con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de la personas. El metabolito activo se elimina casi por completo (>99%) por excreción renal. Su depuración renal (18.8L7H) es superior a la filtración glomerular (7.5 L7H), lo cual indica que, además de la filtración glomerular, interviene también un mecanismo de secreción tubular. En las heces se elimina menos de 20% de una dosis marcada con radio administrada por V.O.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: la administración de 100mg de oseltamivir dos veces al día, durante cinco días a pacientes con insuficiencia renal de diversos grados, mostró que la exposición al metabolito activo es inversamente proporcional al deterioro de la función renal.

Tratamiento de la influenza: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una depuración de creatinina superior a 30 mL/min. En los pacientes cuya depuración de creatinina es de 10 a 30 mL/min, se recomienda reducir la dosis a 75 mg de oseltamivir una vez al día durante 5 días. En pacientes sometidos a hemodiálisis rutinaria se debe administrar una dosis inicial de 30 mg de oseltamivir antes

del inicio de la diálisis si se desarrollan síntomas de influenza durante 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas a nivel terapéutico, se debe administrar una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis.

Para diálisis peritoneal, se recomienda como tratamiento una dosis inicial de 30 mg de oseltamivir antes de iniciar la diálisis seguida de dosis de 30mg administradas cada 5 días. La farmacocinética de oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con “enfermedad renal terminal” (por ejemplo, depuración de creatinina de <10mUmin) que no están sometidos a diálisis. Por lo que, no se puede proporcionar alguna recomendación de dosificación para este grupo

Prevención de la influenza: En pacientes con cifras de depuración de creatinina de 10 a 30 ml/min se recomienda disminuir la dosis de oseltamivir a una cápsula de 75mg cada 48 horas. En pacientes sometidos a hemodiálisis rutinaria se puede administrar una dosis inicial de 30mg de oseltamivir antes del inicio de diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas en niveles terapéuticos, se debe administrar una dosis de 30mg después de cada sesión de diálisis alternada.

Para profilaxis en diálisis peritoneal se recomienda administrar una dosis de 30 mg de oseltamivir antes del inicio de la diálisis seguido por dosis de 30 mg administradas cada 7 días. La farmacocinética de oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal” (por ejemplo, depuración de creatinina de < 10 mUmin) que no están sometidos a diálisis, por lo que no se puede proporcionar alguna recomendación de dosificación para este grupo.

Insuficiencia hepática: Basado en estudios *in vitro* y en animales, en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, no se esperan incrementos significativos en la exposición al oseltamivir o su metabolito activo, y esto se ha confirmado en estudios clínicos. No se ha estudiado la seguridad y farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Ancianos: La exposición al metabolito activo en el estado estable fue 25-35% mayor en los ancianos (edades entre 65 a 78 años) que en adultos jóvenes tratados con dosis comparables de oseltamivir. Los valores de vida media observados en los ancianos eran similares a los registrados en los adultos jóvenes. Considerando los datos sobre exposición farmacológica y tolerabilidad, no es necesario ajustar la dosis de oseltamivir ni para el tratamiento ni para la prevención de la influenza en los pacientes ancianos

Niños mayores de 1 año: la farmacocinética de oseltamivir fue evaluada en estudios de dosis única en niños de 1 a 16 años. La farmacocinética de dosis múltiples fue estudiada en un pequeño grupo de niños de 3 a 12 años, incluidos en uno de los estudios clínicos. En los niños de menor edad era más rápida la depuración del profármaco y del metabolito activo que en los adultos, resultando una exposición más reducida a una dosis dada en mg/kg. Las dosis de 2 mg/kg y de 30 a 45 mg, administradas a niños en las categorías apropiadas de acuerdo a las recomendaciones, proporcionan exposiciones al carboxilato de oseltamivir comparables a aquellas logradas en los adultos que recibieron una dosis única de 75 mg

(aproximadamente 1 mg/kg). La farmacocinética del oseltamivir en los niños de más de 12 años es similar a la observada en los adultos.

Niños de 6 a 12 meses: Existen datos de exposición limitada en el subgrupo de pacientes de 6 a 12 meses, que fueron incluidos en el estudio de influenza de farmacocinética y farmacodinamia y seguridad en niños infectados menores de dos años de edad. Los datos disponibles sugieren que la exposición después de una dosis de 3mg/kg en la mayoría de los niños de 6-12 meses es similar a la exposición alcanzada en niños mayores y en adultos utilizando dosis aprobadas. Los eventos adversos reportados fueron consistentes con lo establecido en el perfil de seguridad para niños mayores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fosfato de oseltamivir o algún otro componente del producto.

Precauciones Generales:

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos como convulsión y delirio durante la administración de oseltamivir en pacientes con influenza, predominantemente en niños y adolescentes. En casos raros, estos eventos resultaron de un daño accidental.

La contribución de oseltamivir para estos eventos es desconocida y también han sido reportados en pacientes con influenza que no han tomado oseltamivir. Tres estudios separados epidemiológicos de gran escala confirmaron que los pacientes infectados con influenza y que recibieron oseltamivir no tienen mayor riesgo de desarrollar eventos neuropsiquiátricos en comparación con los pacientes infectados con influenza que no recibieron antivirales (véase "Reacciones Secundarias y Adversas en Datos Posteriores a la Comercialización").

Los pacientes, especialmente niños y adolescentes, deben ser estrechamente monitoreados en caso de presentar signos de conducta anormal.

Únicamente se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la enfermedad causada por los virus de la influenza tipo a y b. Para ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal véase "Dosis y Vía de Administración en Esquemas Posológicos Especiales", así como "Farmacocinética y Farmacodinamia en Poblaciones Especiales".

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo categoría B: No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de reproducción animal en ratas y conejos. Se realizaron en ratas estudios de toxicidad en la fertilidad y la reproducción. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad con ninguna de las dosis de oseltamivir estudiadas. Comparada con la exposición de las madres, la exposición fetal al fármaco en las ratas y los conejos fue de 15 a 20%.

Hasta el momento no se han realizado estudios clínicos del uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, y sólo existen datos limitados de reportes retrospectivos observacionales. Estos datos en conjunto con

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o desarrollo embrional/fetal. Por consiguiente, las mujeres embarazadas podrán recibir oseltamivir sólo después de tomar en cuenta la información sobre seguridad disponible, la patogenicidad del virus circulante de influenza y la condición de la mujer embarazada.

El oseltamivir y su metabolito activo son excretados en la leche de las ratas. Información limitada indica que oseltamivir o su metabolito activo son excretados en la leche materna humana. La extrapolación de los datos obtenidos en los animales arroja estimaciones de 0.01 y 0.3 mg/día de uno y otro compuesto, respectivamente.

En ratas lactando, oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche. Existe información muy limitada sobre madres amamantando a sus niños que estén tomando oseltamivir y sobre la excreción de oseltamivir en leche materna. Los datos limitados demuestran que oseltamivir y su metabolito activo se detectaron en la leche materna, sin embargo, los niveles fueron bajos, lo que resultaría en una dosis subterapéutica para el infante. Tomando en cuenta esta información, la patogenicidad del virus circulante de influenza y condición de la madre amamantando, se podría considerar la administración de oseltamivir.

Reacciones secundarias y adversas:

Datos obtenidos en los estudios clínicos: Estudios de tratamiento de la influenza en adultos: el perfil global de seguridad de oseltamivir se basa en datos de 2,647 adultos/adolescentes y 858 pacientes pediátricos con influenza, y en los datos de 1,945 adultos y adolescentes, y 148 pacientes pediátricos que recibieron oseltamivir para la profilaxis de la influenza en estudios clínicos. En los estudios de tratamiento con adultos y adolescentes las reacciones adversas a los medicamentos (RAMS) más frecuentemente notificadas fueron náuseas, vómito y cefalea. La mayoría de estas RAMS se reportaron en una sola ocasión y ocurrieron durante el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días.

En los estudios de profilaxis en adultos y adolescentes, los RAMS más frecuentemente reportados fueron náuseas, vómito, cefalea y dolor. En niños, el RAM más frecuentemente reportado fue vómito. En la mayoría de los pacientes, estos eventos no condujeron a la suspensión del tratamiento con oseltamivir.

Tratamiento y profilaxis de influenza en adultos y adolescentes: En los estudios de tratamiento y profilaxis en adultos y adolescentes, las RAMS que ocurrieron con más frecuencia (> 1%) a la dosis recomendada (75 mg dos veces al día por 5 días para tratamiento y por 75 mg una vez al día por 6 semanas para profilaxis) y aquellos con incidencia de por lo menos 1% mayor de oseltamivir comparado contra placebo, se muestran en la tabla 1.

La población incluida en los estudios de tratamiento de influenza comprende adultos y adolescentes sanos, y pacientes con riesgo (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la

influenza, por ejemplo, pacientes ancianos y pacientes con enfermedad crónica cardíaca o respiratoria). En general el perfil de seguridad en los pacientes con riesgo fue cualitativamente similar a los adultos y adolescentes sanos.

El perfil de seguridad reportado en estos sujetos que recibieron la dosis recomendada de oseltamivir para profilaxis (75 mg una vez al día por 6 semanas) fue cualitativamente similar al que se observó en los estudios de tratamiento (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la dosificación en los estudios de profilaxis.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes con RAMS que ocurrieron en ≥ de adultos y adolescentes en el grupo con oseltamivir en estudios de investigación con seltamivir para el tratamiento o profilaxis de influenza (diferencia contra placebo >1%).

Clase de órgano o sistema	Reacción adversa del medicamento	Estudios de tratamiento		Estudios de prevención		Categoría de frecuencia
		Oseltamivir 75 mg dos veces al día n= 2,647	Placebo n= 1,977	Oseltamivir 75 mg O.D. N= 1,945	Placebo n= 1,588	
Alteraciones gastrointestinales	Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy común
	Vómito	8%	3%	2%	1%	
Alteraciones neurológicas y del sistema nervioso	Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy común
Alteraciones generales	Dolor	≥1%	≥1%	4%	3%	Común

Categoría de frecuencia se reportó únicamente para el grupo de oseltamivir. Los nombres estándar para describir cada una de las categorías de frecuencia siguen esta convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($1/100$ a $< 1/10$).

Los eventos adversos reportados en 1% de los adultos y adolescentes que tomaron oseltamivir en los estudios de tratamiento (n = 2,647) y en los estudios de profilaxis (n = 1,945), los cuales ocurrieron más

frecuentemente en pacientes con placebo o donde la diferencia entre los brazos de oseltamivir y placebo fue < 1% son los siguientes:

- *Alteraciones gastrointestinales (oseltamivir vs. Placebo):* Tratamiento: diarrea (6 vs. 7%), dolor abdominal (incluyendo dolor de abdomen superior, 2 vs. 3%); profilaxis: diarrea (3 vs. 4%), dolor de abdomen superior (2 vs. 2%), dispepsia (1 vs. 1%).
- *Infecciones e infestaciones (oseltamivir vs. Placebo):* Tratamiento: bronquitis (3 vs. 4%), sinusitis (1 vs. 1%), herpes simple (1 vs. 1%); profilaxis: nasofaringitis (4 vs. 4%), infecciones de tracto respiratorio superior (3 vs. 3%), influenza (2 vs. 3%).
- *Alteraciones generales (oseltamivir vs. Placebo):* Tratamiento: mareo (incluye vértigo, 2 vs. 3%); profilaxis: fatiga (7 vs. 7%), pirexia (2 vs. 2%), enfermedad tipo influenza (1 vs. 2%), mareo (1 vs. 1%), dolor en las extremidades (1 vs. 1%).
- *Alteraciones neurológicas y del sistema nervioso (oseltamivir vs. Placebo):* Tratamiento: insomnio (1 vs. < 1%); profilaxis: insomnio (1 vs. < 1%).
- *Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales (oseltamivir vs. Placebo):* Tratamiento: tos (2 vs. 2%), congestión nasal (1 vs. 1%); profilaxis: congestión nasal (7 vs. 7%), dolor en garganta (5 vs. 5%), tos (5 vs. 6%), rinorrea (1 vs. 1%).
- *Alteraciones musculoesqueléticas, de tejido conjuntivo y hueso (oseltamivir vs. Placebo):* Profilaxis: dolor de espalda (2 vs. 3%), artralgia (1 vs. 2%), mialgia (1 vs. 1%).
- *Alteraciones del sistema reproductivo y mamas (oseltamivir vs. Placebo):* Profilaxis: dismenorrea (3 vs. 3%).

Tratamiento y profilaxis de la influenza en ancianos: No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de los 942 sujetos ancianos que recibieron oseltamivir o placebo, en comparación con la población más joven (con edad menor de 65 años).

Profilaxis de influenza en sujetos inmunocomprometidos: En un estudio de profilaxis a 12 semanas en 75 sujetos inmunocomprometidos, incluyendo 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 sujetos que recibieron oseltamivir fue consistente con el observado previamente en los estudios clínicos de profilaxis con oseltamivir.

Tratamiento y profilaxis de influenza en niños: Un total de 1,480 niños (incluyendo 698 niños sanos con edades entre 1 y 12 años y niños asmáticos con edades entre 6 y 12 años), participaron en los estudios de oseltamivir, administrado para el tratamiento de la influenza. Un total de 858 niños recibieron tratamiento con la suspensión de oseltamivir.

El vómito (16% para oseltamivir vs. 8% placebo) fue la RAM que ocurrió en > 1% de niños con edad entre 1 a 12 años que recibieron oseltamivir en los estudios clínicos para el tratamiento de la influenza adquirida en forma natural (n = 858), y aquellos con incidencia por lo menos 1% mayor de oseltamivir en

comparación contra placebo (n = 622). Entre los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de oseltamivir una vez al día en el estudio en profilaxis pos exposición en familiares (n = 99) y en un estudio separado de profilaxis pediátrica a 6 semanas (n = 49), el vómito fue la RAM más frecuente (8% para oseltamivir vs. 2% en el grupo sin profilaxis). Oseltamivir fue bien tolerado en estos estudios y los eventos adversos observados fueron consistentes con aquellos previamente observados en estudios de tratamiento pediátricos.

Los eventos adversos reportados en 1% de los niños tomando oseltamivir en los estudios de tratamiento (n = 858) o > 5% de los niños en estudios de profilaxis (n = 148), pero que ocurrieron más frecuentemente en niños con placebo/sin profilaxis o donde la diferencia entre los brazos de oseltamivir y placebo/sin profilaxis fue 1%, fueron los siguientes:

- Alteraciones gastrointestinales (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: diarrea (9 vs. 9%), náuseas (4 vs. 4%), dolor abdominal (incluye dolor de abdomen superior, 3 vs. 3%).
- Infecciones e infestaciones (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: otitis media (5 vs. 8%), bronquitis (2 vs. 3%), neumonía (1 vs. 3%), sinusitis (1 vs. 2%).
- Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: asma (incluyendo asma agravada, 3 vs. 4%), epistaxis (2 vs. 2%); profilaxis: tos (12 vs. 26%), congestión nasal (11 vs. 20%).
- Alteraciones de piel y tejido subcutáneo (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica, 1 vs. 2%).
- Alteraciones del oído y laberinto (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: dolor de oído (1 vs. <1%).
- Alteraciones del ojo (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: conjuntivitis (incluyendo ojo rojo, secreción ocular y dolor ocular, 1 vs. <1%).

Los eventos adversos reportados adicionalmente en los estudios de tratamiento pediátricos, los cuales previamente se clasificaron para presentarse en el listado de arriba, pero que en otras series de datos más grandes, no llenaron los criterios para inclusión en la sección anterior, se enlistan a continuación:

- Alteraciones de la sangre y sistema linfático (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: Linfadenopatía (< 1 vs. 1%).
- Alteraciones del oído y laberinto (oseltamivir vs. Placebo): Tratamiento: alteración de la membrana timpánica (< 1 vs. 1%).

Datos observacionales en niños menores de 1 año de edad: la información de seguridad disponible sobre oseltamivir administrado para el tratamiento de influenza en niños menores de 1 año resultante de estudios retrospectivos observacionales (incluyendo más de 2,400 niños de ese rango de edad), búsquedas en bases de datos epidemiológicas y reportes post comercialización sugieren que el perfil

de seguridad en niños de menos de un año es similar al perfil de seguridad establecido para niños de 1 año y mayores.

Datos post comercialización: los siguientes eventos adversos se han identificado durante el uso post comercialización de oseltamivir. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente de una población con un tamaño no conocido, no es posible estimar su frecuencia y/o establecer una relación causal con la exposición a oseltamivir.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, como reacciones cutáneas alérgicas, incluyendo dermatitis, eritema, eccema, urticaria y casos muy raros de eritema multiforme, reacciones alérgicas, anafilácticas/anafilactoides, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Alteración hepática y del sistema biliar: Se han reportado hepatitis y niveles elevados de enzimas hepáticas, en los pacientes con enfermedad similar a la influenza que están recibiendo oseltamivir.

Desórdenes psiquiátricos/desórdenes del sistema nervioso: Durante la administración de oseltamivir en pacientes con influenza se han reportado convulsiones y delirio (incluyendo síntomas como alteración del nivel de conciencia, confusión, conducta anormal, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas), predominantemente en niños y adolescentes. En casos raros, estos eventos resultan de un daño accidental. Se desconoce la contribución de oseltamivir en esos eventos. En pacientes con influenza que no han tomado oseltamivir, también se han reportado eventos neuropsiquiátricos.

Trastornos gastrointestinales: Después del uso de oseltamivir se observaron sangrados gastrointestinales. En particular, se reportó que la colitis hemorrágica desapareció al disminuir la influenza o interrumpir el tratamiento con oseltamivir.

Interacciones medicamentosas y de otro género:

De la información proporcionada por los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que no es probable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicamente importantes.

El fosfato de oseltamivir se convierte ampliamente en su metabolito activo por acción de las esterasas localizadas predominantemente en el hígado. Apenas se han publicado interacciones farmacológicas debidas a la competición por las esterasas. Dada la escasa unión de oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas plasmáticas, no son de esperar tampoco interacciones por desplazamiento farmacológico

Los estudios *in vitro* demostraron que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo son sustratos propicios para las oxidasas de la función mixta del citocromo p-450 ni para las glucuroniltransferasas, de acuerdo con el mecanismo de acción, tampoco hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina, inhibidor inespecífico de las isoenzimas del citocromo p-450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos, no altera las concentraciones plasmáticas de oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones medicamentosas clínicamente importantes. La coadministración de probenecid aumenta al doble, aproximadamente, la exposición al metabolito activo, como consecuencia de un descenso de su secreción tubular activa en el riñón.

Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste de la dosis cuando el fosfato de oseltamivir se administre simultáneamente con probenecid.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que compiten poco por la vía de la secreción aniónica.

La coadministración de paracetamol no altera las concentraciones plasmáticas de oseltamivir, su metabolito activo ni del paracetamol.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre oseltamivir o su principal metabolito, cuando se administra concomitantemente oseltamivir con paracetamol, con el ácido acetilsalicílico, con la cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio, y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los estudios clínicos fase III de tratamiento y prevención, oseltamivir se ha administrado junto a fármacos de uso frecuente, como inhibidores de la ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antagonistas de los receptores H₂ (ranitidina, cimetidina), β-bloqueadores (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (pseudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y agentes analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol).

No se observaron cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los efectos adversos como resultado de la administración concomitante de oseltamivir con esos compuestos.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

Se han reportado niveles elevados de enzimas hepáticas en los pacientes con enfermedad similar a la influenza que están recibiendo oseltamivir.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

La información preclínica basada en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad y genotoxicidad a dosis repetidas, no ha mostrado un riesgo especial para el humano.

Tres estudios para evaluar el potencial carcinogénico con oseltamivir (en ratas y ratones de dos años, y en ratones transgénicos TG:AC de seis meses realizados con el metabolito activo) fueron negativos.

En estudios teratológicos en ratas y conejos a dosis de 1,500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente, no se observaron efectos en el desarrollo embrionario-fetal. Los estudios de fertilidad en ratas con dosis de hasta 1,500 mg/kg al día no demostraron efectos adversos independientemente del género.

En estudios en ratas, prenatal y posnatal se identificó parto prolongado a dosis de 1,500 mg/kg/día. El margen de seguridad entre la exposición en el humano y la dosis sin efecto en ratas (500 mg/kg/día) es 480 veces para el oseltamivir y 44 veces para el metabolito activo. La exposición fetal en ratas y conejos fue aproximadamente de 15 a 20% con respecto a la de las madres. En la batería estándar de pruebas de genotoxicidad el oseltamivir y el metabolito activo fueron negativos.

Otros: en ratas lactantes, el oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche. Datos limitados indican que el oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche materna humana. La extrapolación de los datos en animales proporciona un estimado de 0.01 y 0.3 mg/día para los respectivos compuestos.

Se ha observado sensibilización de la piel a oseltamivir en la prueba de “maximización” en cobayos. Aproximadamente 50% de los animales tratados con un ingrediente activo no formulado mostraron eritema después del reto de prueba en los animales inducidos. Se detectó irritación reversible en ojos de conejos.

Mientras que las dosis únicas altas de fosfato de oseltamivir no tuvieron efectos en ratas adultas, dichas dosis resultaron tóxicas en ratas juveniles de 7 días, incluyendo la muerte.

Estos efectos se observaron a dosis de 657 mg/kg y más altas. A 500 mg/kg no se observaron efectos adversos, incluso con el tratamiento crónico (500 mg/kg/día administrada desde los 7 a 21 días posparto).

Dosis y vía de administración:

Oseltamivir puede tomarse con o sin alimentos. Sin embargo, en algunos pacientes puede mejorar su tolerabilidad si se toma con alimentos.

Dosis estándar:

Tratamiento de la influenza: El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas de influenza.

Adultos y adolescentes: La dosis oral recomendada de oseltamivir cápsulas en los adultos y adolescentes \geq 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días.

Niños: Los niños con peso > 40 kg que pueden tomar cápsulas, pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg 2 veces al día durante 5 días.

Prevención de la influenza:

Adultos y adolescentes: La dosis recomendada de oseltamivir para la prevención de la influenza después del contacto con una persona infectada es de 75 mg una vez al día durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al contacto. La dosis recomendada para prevención durante un brote comunitario de influenza es de 75 mg una vez al día. La seguridad y la eficacia están demostradas para un periodo de hasta seis semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños > 1 año de edad: Los niños con peso > 40 kg que pueden tomar cápsulas, pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg una vez al día durante 10 días.

Esquemas posológicos especiales:

Pacientes con insuficiencia renal, tratamiento y prevención de la influenza: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una depuración de creatinina superior a 60 mL/min. En los pacientes cuya depuración de creatinina sea de 30 a 60 mL/min, se recomienda reducir la dosis a 30 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días para el tratamiento y 30 mg una vez al día para la prevención. No se cuenta con recomendaciones posológicas concretas para los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ni para los pacientes con depuración de creatinina ≤ 10 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática: Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con oseltamivir requiere un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La seguridad y farmacocinética en pacientes con daño hepático severo no han sido estudiadas.

Pacientes inmunocomprometidos: El tiempo recomendado de duración para prevención de la influenza en pacientes inmunocomprometidos de un año de edad y mayores es de hasta 12 semanas. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con depuración de creatinina normal.

Ancianos: Ni el tratamiento ni la prevención de la influenza con oseltamivir requieren un ajuste posológico en pacientes ancianos.

Niños: No se ha determinado la eficacia de oseltamivir en niños menores de 1 año de edad. Información farmacocinética limitada sugieren que la dosis de 3 mg/kg cada 12 horas en niños de 6-12 meses de edad, proporcionan una exposición plasmática, al metabolito activo en la mayoría de los pacientes y es similar a la que ha mostrado ser clínicamente eficaz en niños mayores y en adultos. Existen datos clínicos disponibles para la recomendación de la dosis en niños menores a 6 meses de edad.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Aunque hasta la fecha no se conoce ningún caso de sobredosificación, cabe prever que los síntomas de una sobredosis aguda consistirían en náuseas, con o sin vómito. Las dosis únicas de hasta 1,000 mg de oseltamivir se han tolerado bien excepto por las náuseas y vómito.

Presentaciones:

Caja con 10 cápsulas.

Recomendaciones sobre almacenamiento:

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco. Consérvese la caja bien cerrada.

Disposición de medicamento no utilizado o caduco: Se debe minimizar el desecho de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Los medicamentos no se deben tirar al drenaje, así como evitar tirarlos en la basura de casa. Si están disponibles utilice los “sistemas de recolección” establecidos en su localidad.

Leyendas de protección:

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@liomont.com.mx

Laboratorio y dirección:

Hecho en México por:

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.

Adolfo López Mateos No. 68, Col. Cuajimalpa, C.P. 05000

Deleg. Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, México

® Marca registrada

Número de registro y clave IPPA:

Reg. Núm. 179M2016, SSA IV