

OSELTAMIVIR – TAMIFLU



El progreso de la epidemia mundial producida por el virus AH1N1, así como la forma limitada en que se divulgan muchas de las características de la misma a nivel de la Región de América Latina, incluyendo nuestra República Dominicana, reclaman una mayor apertura conceptual y operativa de las autoridades sanitarias.

Para resolver esta situación tradicional paternalista, los países afectados por la Influenza AH1N1 han incorporado a sus mecanismos de control y vigilancia epidemiológicos a las instituciones de la sociedad civil y particularmente a todos los trabajadores de la Salud. Merece especial mención y reconocimiento en el manejo de la Influenza AH1N1 la actitud asumida por México y por sus autoridades en sus diferentes niveles de decisión.

En sentido general y como complemento de estas decisiones, los respectivos Ministerios de Salud o las correspondientes Secretarías de Estado de Salud Pública de América Latina se han fortalecido ejerciendo un liderazgo social, político y técnico que las consagra como Rectoras de nuestros sistemas sanitarios con lo que pueden ejercer a plenitud y rescatan progresivamente su autoridad y control en la materia, particularmente en tiempos de crisis y de epidemias como la actual.

Reconociendo la adecuada preparación y excelente vigilancia epidemiológica cumplidas por nuestra Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social – SESPAS frente a la epidemia por el virus H1N1 así como a la aparición de varios casos de la enfermedad en nuestro país, nos permitimos proponer lo siguiente:

- Disponibilidad del oseltamivir (Tamiflu) en las farmacias del país;
- Estricto control y supervisión de la comercialización por parte de SESPAS ;
- Previa y estricta prescripción por los profesionales de la Salud;
- Cumplimiento incuestionable del protocolo de la OMS / OPS y de SESPAS, y
- Evitar todo tipo de comercialización indebida del Tamiflu.

Contraviniendo nuestra conocida costumbre profesional de no referirnos a nombres comerciales que pudieran interpretarse como propaganda, pero debido a la importancia y a la potencial gravedad de la situación mundial en relación con la Influenza H1N1, así como al temor creciente que se percibe en la población, presentamos anexo todo lo referente al oseltamivir – Tamiflu, obtenido del inserto de la reconocida representación farmacéutica, con la finalidad de que se conozca en el contexto de la crisis de salud actual. La información veraz y oportuna reduce o elimina las condiciones del miedo o temor irracionales.

02 de junio 2009.

TAMIFLU 12 mg/ml
Polvo para suspensión oral
TAMIFLU 75 mg
Cápsulas duras

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tamiflu 12 mg/ml: 1 g de polvo para suspensión oral contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg de oseltamivir. Tras la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 12 mg de oseltamivir. Un frasco de suspensión reconstituida (75 ml) contiene 900 mg de principio activo (oseltamivir). Un frasco de 30 g de Tamiflu polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Una dosis de 45 mg de oseltamivir administrado dos veces al día libera 2,6 g de sorbitol.

Tamiflu 75 mg: cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg de oseltamivir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*.

FORMA FARMACÉUTICA

Tamiflu 12 mg/ml: polvo para suspensión oral

El polvo es un granulado o granulado aglomerado de color blanco a amarillo pálido.

Tamiflu 75 mg: cápsula dura.

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción "ROCHE" y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción "75 mg". Las inscripciones son de color azul.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno y 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 *Propiedades farmacodinámicas*).

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 Tamiflu 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.

Tamiflu 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, teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

Posología y forma de administración

Tamiflu suspensión y Tamiflu cápsulas son formulaciones bioequivalentes. Las dosis de 75 mg se pueden administrar en forma de

- una cápsula de 75 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 Tamiflu cápsulas.

Tamiflu 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 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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: Tamiflu se encuentra disponible en forma de suspensión oral. La dosis recomendada de Tamiflu suspensión oral se indica en la siguiente *Tabla*.

Se recomienda la siguiente posología en función del peso:

Peso corporal	Dosis recomendada para 5 días
≤15 kg	30 mg dos veces al día
>15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día
>23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día
>40 kg	75 mg dos veces 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 el tratamiento, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu 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: Tamiflu se encuentra en forma de suspensión oral.

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

Peso corporal	Dosis recomendada para 10 días
≤15 kg	30 mg una vez al día
>15 kg a 23 kg	45 mg una vez al día
>23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día
>40 kg	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.

Antes de administrar al paciente se recomienda que Tamiflu polvo para suspensión oral sea reconstituido por un farmacéutico (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Para la prevención, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu 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.

<i>Aclaramiento de Creatinina</i>	<i>Dosis recomendada para el tratamiento</i>
>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
≤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.

<i>Aclaramiento de Creatinina</i>	<i>Dosis recomendada para la prevención</i>
>30 (ml / min)	75 mg una vez al día
>10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días ó 30 mg de suspensión 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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 *Propiedades farmacodinámicas*).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu 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 Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención de la gripe cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

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 *Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas*).

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*), 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 aniónicos de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de oseltamivir. Oseltamivir no presenta ninguna interacción cinética con amoxicilina, que se elimina a través de la misma vía, indicando lo que sugiere que la interacción de oseltamivir 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 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). No se han observado interacciones farmacocinéticas entre oseltamivir o su principal metabolito cuando oseltamivir se administra conjuntamente con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina o antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonatos cálcicos).

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de oseltamivir 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 *Datos preclínicos sobre seguridad*). No debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si

oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

Tratamiento de la gripe en adultos y adolescentes: Un total de 2.107 pacientes participaron en ensayos fase III para el tratamiento de la gripe. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas, vómitos y dolor abdominal. La mayoría de estas reacciones se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. Todos los acontecimientos notificados frecuentemente (es decir, con una incidencia de al menos el 1 %, independientemente de la causalidad) en sujetos que recibían oseltamivir 75 mg dos veces al día se listan en la *Tabla* que se presenta a continuación.

Tratamiento de la gripe en ancianos: En general, el perfil de seguridad en pacientes ancianos fue similar al de adultos de hasta 65 años de edad: la incidencia de náuseas fue menor en las personas ancianas tratadas con oseltamivir (6,7 %) que en los que tomaron placebo (7,8 %), mientras que la incidencia de los vómitos fue mayor en los que recibieron oseltamivir (4,7 %) que entre los que recibieron placebo (3,1 %).

El perfil de reacciones adversas en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardiaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

Prevención de la gripe: En los ensayos de prevención, en los que la dosis de oseltamivir fue de 75 mg una vez al día hasta 6 semanas de duración, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en sujetos que recibían oseltamivir comparado con los que recibían placebo (además de los acontecimientos listados en la *Tabla* que se presenta a continuación) fueron: dolor, rinorrea, dispepsia e infección del tracto respiratorio superior. No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de los sujetos ancianos que recibieron oseltamivir o placebo comparado con la población joven. Ver *Tabla 1*.

Reacciones adversas. Tabla 1					
<i>Acontecimientos Adversos Más Frecuentes en Ensayos de Gripe Adquirida Naturalmente</i>					
Los acontecimientos adversos notificados con el tratamiento con oseltamivir 75 mg dos veces al día se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.					
Clasificación por Órganos y Sistemas	Acontecimiento Adverso	Tratamiento		Prevención	
		Placebo (N = 1.050)	Oseltamivir 75 mg dos veces al día (N = 1.057)	Placebo (N = 1.434)	Oseltamivir 75 mg una vez al día (N = 1.480)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos ²	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Náuseas ^{1,2}	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Diarrea	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Dolor abdominal	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %

Infecciones e infestaciones	Bronquitis	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronquitis aguda	1,0 %	1,0 %	-	-
	Tos	1,1 %	0,9 %	6,0 %	5,6 %
Trastornos generales	Mareo	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Cansancio	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Trastornos neurológicos	Dolor de cabeza	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Insomnio	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %
	Vértigo	0,6 %	0,9 %	0,2 %	0,3 %

¹ Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas convómitos.

² La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Tratamiento de la gripe en niños: Un total de 1.032 niños con edades comprendidas entre 1 y 12 años (incluyendo 695 niños sanos con edades entre 1 y 12 años y 334 niños asmáticos con edades entre 6 a 12 años) participaron en ensayos fase III con oseltamivir administrado como tratamiento de la gripe. Un total de 515 niños recibieron tratamiento con oseltamivir en forma de suspensión. Los acontecimientos adversos que ocurrieron en más del 1 % de los niños que recibieron oseltamivir se listan en la *Tabla* que se incluye a continuación.

La reacción adversa más frecuentemente notificada fueron los vómitos. Otras reacciones adversas notificadas más frecuentemente en niños tratados con oseltamivir incluyeron el dolor abdominal, epistaxis, trastornos auditivos y conjuntivitis. Estas reacciones adversas generalmente aparecieron una única vez, resolviéndose a pesar de continuar con la administración y no dieron lugar a interrupción del tratamiento en la gran mayoría de los casos. Ver *Tabla 2*.

Reacciones adversas. Tabla 2				
<i>Acontecimientos Adversos Más Frecuentes en Niños en Ensayos de Gripe Adquirida Naturalmente (Acontecimientos Adversos Aparecidos en el Tratamiento en > 1% de Pacientes Pediátricos)</i>				
Los acontecimientos adversos notificados con el tratamiento con oseltamivir 2 mg/kg dos veces al día se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.				
	<i>Tratamiento 1</i>		<i>Tratamiento 2</i>	<i>Prevención 2</i>
<i>Acontecimiento Adverso</i>	<i>Placebo N = 517</i>	<i>Oseltamivir 2 mg/kg bid N = 515</i>	<i>Oseltamivir 30 a 75 mg³ N = 158</i>	<i>Oseltamivir 30 a 75 mg³ N = 99</i>
Vómito	48 (9,3%)	77 (15,0%)	31 (19,6%)	10 (10,1%)
Diarrea	55 (10,6%)	49 (9,5%)	5 (3,2%)	1 (1,0%)
Otitis media	58 (11,2%)	45 (8,7%)	2 (1,3%)	2 (2,0%)
Dolor Abdominal	20 (3,9%)	24 (4,7%)	3 (1,9%)	3 (3,0%)
Asma (incluyendo empeoramiento)	19 (3,7%)	18 (3,5%)	-	1 (1,0%)
Náuseas	22 (4,3%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)
Epistaxis	13 (2,5%)	16 (3,1%)	2 (1,3%)	1 (1,0%)

Neumonía	17 (3,3%)	10 (1,9%)	-	-
Trastorno del oído	6 (1,2%)	9 (1,7%)	-	-
Sinusitis	13 (2,5%)	9 (1,7%)	-	-
Bronquitis	11 (2,1%)	8 (1,6%)	3 (1,9%)	-
Conjuntivitis	2 (0,4%)	5 (1,0%)	-	-
Dermatitis	10 (1,9%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-
Linfadenopatía	8 (1,5%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-
Trastorno de la membrana timpánica	6 (1,2%)	5 (1,0%)	-	-

¹ Datos de ensayos de tratamiento con Tamiflu, fase III, de la gripe adquirida naturalmente.

² Ensayo no controlado para comparar tratamiento (administrado dos veces al día, durante 5 días) con prevención (administrado una vez al día, durante 10 días).

³ 30 a 75 mg = administración según la edad (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Los acontecimientos adversos incluidos son todos los notificados con una frecuencia ≥ 1 % en el grupo de oseltamivir 2 mg/kg bid.

En general, el perfil de reacciones adversas en los niños con asma fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Prevención de la gripe en niños: En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron pacientes pediátricos de 1 a 12 años, los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados, tanto en los casos manifiestos (n = 134) como en los de contactos (n = 222), fueron los gastrointestinales, en concreto los vómitos. Los acontecimientos adversos fueron consistentes con los observados previamente (ver *Tabla 2* anterior).

Reacciones adversas observadas durante la práctica clínica: Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante la comercialización de oseltamivir: dermatitis, *rash*, eccema, urticaria, edema angioneurótico, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, así como casos con una frecuencia rara de trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme. Además, se han notificado casos con una frecuencia muy rara de 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.

Durante el tratamiento con Tamiflu se han notificado convulsiones y trastornos psiquiátricos tales como disminución del nivel de consciencia, alteraciones del comportamiento, alucinaciones y delirio. En raras ocasiones, el delirio dio como resultado lesiones por accidente. Estos síntomas se han notificado principalmente en niños y adolescentes. También se han notificado convulsiones y síntomas psiquiátricos en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

En raras ocasiones se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal y de colitis hemorrágica tras el uso de Tamiflu.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato es un pro fármaco 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 del virus A y B de la gripe, 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 Tamiflu.

En el uso clínico se ha estudiado ampliamente el riesgo de resistencias emergentes al fármaco durante el tratamiento de la gripe. En todos los ensayos clínicos de la infección adquirida naturalmente, se observó que el 0,32 % (4/1.245) de los adultos y adolescentes, y el 4,1 % (19/464, intervalo del 0,19 % en los ensayos individuales) de los niños de edades comprendidas entre 1a 12 años eran portadores transitorios de cepas de virus influenza con una menor sensibilidad de la neuraminidasa al oseltamivir carboxilato. La resistencia emergente podría ser más frecuente en niños pequeños y en niños con inmunosupresión o expuestos a dosis sub-óptimas de oseltamivir.

Los pacientes portadores de cepas de virus resistentes lo eliminaron de manera normal y no mostraron deterioro clínico. Se notificaron con una frecuencia rara casos de cepas de virus resistentes a oseltamivir en pacientes sin exposición confirmada a oseltamivir. Todos los genotipos resistentes están en desventaja frente al correspondiente aislado silvestre y son probablemente menos contagiosos en humanos. Hasta ahora, no hay evidencia de resistencia al virus influenza B ni *in vitro* ni en ensayos clínicos.

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 de la gripe y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardiaca 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 de la gripe 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 $\geq 37,8$ °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; $p \leq 0,0001$).

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 cardiaca 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 cardiaca 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 ($\geq 37,8$ °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 B de la gripe 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 ($\geq 37,8$ °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 primario 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; $p \leq 0,0001$]). 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 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 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 hasta 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 6/529 (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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (pro fármaco) 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 general sistémica en forma del metabolito activo.

La exposición al pro fármaco representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del pro fármaco 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 *Posología y forma de administración*.

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 *Posología y forma de administración*).

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 *Posología y forma de administración*).

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 pro fármaco 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.

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 Tamiflu 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. En un estudio de dos semanas en ratas no destetadas, una dosis única de 1.000 mg/kg de oseltamivir fosfato administrada a cachorros de 7 días de edad produjo casos de muerte asociada con una exposición inusualmente alta al pro-fármaco.

Sin embargo, a 2.000 mg/kg en cachorros no destetados de 14 días de edad, no hubo muertes ni otros efectos significativos. No aparecieron efectos adversos a 500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto. En un estudio exploratorio de dosis única realizado con ratas de 7, 14 y 24 días de edad, a las que se administró una dosis de 1.000 mg/kg, se obtuvo una exposición cerebral al pro fármaco de 1.500, 650 y 2 veces mayor, respectivamente, a la exposición encontrada en el cerebro de la rata adulta (42 días de edad).

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral:

Sorbitol (E420), citrato de sodio dihidrogenado (E331[a]), goma xantán (E415), benzoato de sodio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titanio (E171) y aroma de *tutti-frutti* (incluyendo maltodextrinas [maíz], propilenglicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales [principalmente de sabor a plátano, piña y melocotón]).

Tamiflu 75 mg cápsulas duras:

Contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz), talco, povidona, croscarmelosa sódica, estearilfumarato sódico.

Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: goma laca, dióxido de titanio (E171), FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132).

Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez

2 años para el polvo para suspensión oral.

5 años para las cápsulas duras de 75 mg.

Precauciones especiales de conservación

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral: Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C. Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante 10 días o en nevera (2°C - 8°C) durante 17 días.

Tamiflu 75 mg cápsulas duras: no requiere condiciones especiales de conservación.

Naturaleza y contenido del envase

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral: envase conteniendo un frasco de vidrio ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de plástico de seguridad a prueba de niños) con 30 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico, un dispensador oral de plástico y un vaso medidor de plástico para la reconstitución. Tras la reconstitución con 52 ml de agua, el volumen disponible de la suspensión oral permite recuperar un total de 10 dosis de 75 mg de oseltamivir.

Tamiflu 75 mg cápsulas duras: una caja contiene 10 cápsulas en un envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Tamiflu 12 ml/ml polvo para suspensión oral:

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente.

Preparación de la Suspensión Oral:

- 1 Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desprender el polvo.
2. Medir 52 ml de agua llenando el vaso medidor hasta el nivel indicado (vaso medidor incluido en la caja).
- 3 Añadir los 52 ml de agua dentro el frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
- 4 Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
- 5 Cerrar totalmente el frasco con el tapón (sobre la parte superior del adaptador). Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.

La suspensión oral de Tamiflu tendrá un aspecto opaco y un color blanco a amarillento después de la reconstitución.

Tamiflu 75 mg cápsulas duras: ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tamiflu 12 ml/ml polvo para suspensión oral: EU/1/02/222/002

Tamiflu 75 mg cápsulas duras: EU/1/02/222/001

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Tamiflu 12 ml/ml polvo para suspensión oral y Tamiflu 75 mg cápsulas duras:

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2007

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2007

PRESENTACION Y PVP (I.V.A.)

Tamiflu 12 mg/ml *polvo para suspensión oral*, envase con 100ml, 31,56 €

Tamiflu 75 mg *cápsula dura*, envase con 10 cápsulas, 31,56 €.

Con receta médica. Sin aportación.