

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2016  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ



**LIOMONT**

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
AMPLIA

LIO-133-IPPA

Oseltamivir, Cápsula

I. Denominación distintiva: \_\_\_\_\_®

II. Denominación genérica: Oseltamivir

III. Forma farmacéutica: Cápsula

III. Formulación: cada cápsula contiene:

Fosfato de oseltamivir equivalente a .....	75.0 mg
De oseltamivir .....	
Excipiente cbp .....	1 cápsula



IV. 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 de edad.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia:

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, 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 (CI50) se sitúan en un bajo intervalo nano molar. 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.

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 oseltamivir redujo en 50% aproximadamente, la incidencia de complicaciones infecciosas asociadas a la influenza tratadas con antibiótico en adultos jóvenes y sanos. Estas complicaciones incluyen bronquitis, neumonía, sinusitis y otitis media.

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. DE C. V.  
07 MAR. 2016  
Q.F.B. JORGE ARTURO  
BADILLO SALAS

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ



Oseltamivir, Cápsula

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.

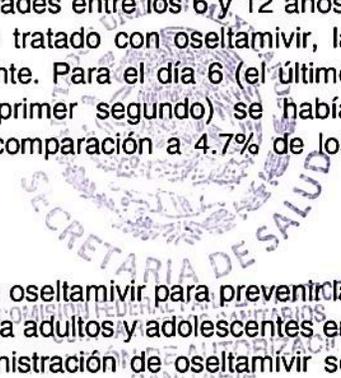
Según datos correspondientes al tratamiento de la influenza entre población de la tercera edad, la administración de 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante cinco días, se asoció a una disminución de la duración promedio de la enfermedad clínicamente relevante, similar a la observada en los estudios terapéuticos con adultos jóvenes. Para una 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 aquéllos 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 adolescentes: 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%.



DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMÉRICA  
VILLANUEVA MARTINEZ



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
AMPLIA

LIO-133-IPPA

Oseltamivir, Cápsula

Para adultos sanos no vacunados, de entre 18 a 65 años de edad, oseltamivir 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 de edad, 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: el riesgo de la aparición de virus de influenza con susceptibilidad reducida o resistencia a oseltamivir se ha examinado. 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

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
MILANJEVA MARTINEZ



## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

LIO-133-IPPA

### Oseltamivir, Cápsula

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 en 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 del 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 amplia 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, alcanzan 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 (ve) 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.



## Oseltamivir, Cápsula

El metabolito activo apenas se une a las proteínas plasmáticas humanas (fracción de fijación a las proteínas aproximadamente de 3%). El grado de fijación del 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 sustratos o inhibidores de las 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 plasmáticas máximas del metabolito activo descienden con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina casi por completo (> 99%) por excreción renal. Su depuración renal (18.8 L/h) es superior a la filtración glomerular (7.5 L/h), 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 100 mg 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 30 mg administradas cada 5 días. La farmacocinética de oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (por ejemplo, depuración de creatinina de < 10 mL/min) 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 75 mg cada 48 horas. En pacientes sometidos a hemodiálisis rutinaria se puede administrar una dosis inicial de 30 mg de oseltamivir antes del inicio de la diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas en niveles terapéuticos, se debe administrar una dosis de 30 mg después de cada sesión de diálisis alternada.



Oseltamivir, Cápsula

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 mL/min) 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 a 1 año de edad:** la farmacocinética de oseltamivir fue evaluada en estudios de dosis única en niños de 1 a 16 años de edad. La farmacocinética de dosis múltiples fue estudiada en un pequeño grupo de niños de 3 a 12 años de edad, 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.

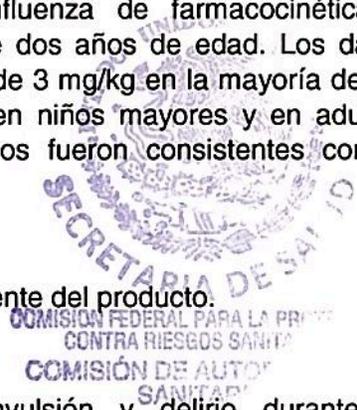
**Niños de 6 a 12 meses:** existen datos de exposición limitada en el subgrupo de pacientes de 6 a 12 meses, que fueron incluidos en el estudio de influenza de farmacocinética y farmacodinamia y seguridad en niños infectados menores de dos años de edad. Los datos disponibles sugieren que la exposición después de una dosis de 3 mg/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.

**VI. Contraindicaciones:**

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

**VII. 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.



DEFILATINA HEALTHCARE  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2016  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ



Oseltamivir, Cápsula

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ

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.

**VIII. 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 arrojan 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.

SECRETARIA DE SALUD  
COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
COMISION DE AUTORIDAD  
SANITARIA



Oseltamivir, Cápsula

**IX. 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.

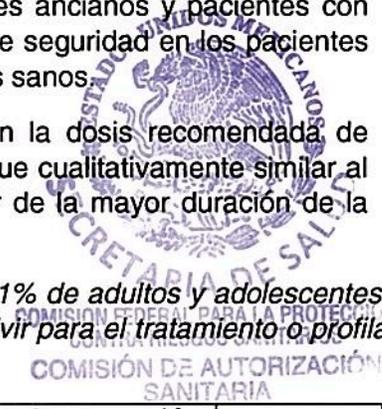
La población incluida en los estudios de tratamiento de influenza comprende adultos y adolescentes sanos, y pacientes con riesgo (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la influenza, por ejemplo, pacientes ancianos y pacientes con enfermedad crónica cardiaca o respiratoria). 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  $\geq 1\%$  de adultos y adolescentes en el grupo con oseltamivir en estudios de investigación con oseltamivir 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%	

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICANA  
MILANI NEVA MARINEZ



DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
AMPLIA

LIO-133-IPPA

Oseltamivir, Cápsula

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 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%).



Oseltamivir, Cápsula

**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%).

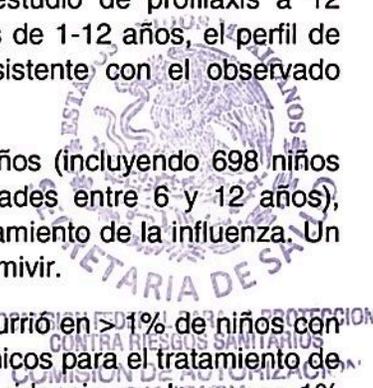
**Infecciones e infestaciones (oseltamivir vs. Placebo):** tratamiento: otitis media (5 vs. 8%), bronquitis (2 vs. 3%), neumonía (1 vs. 3%), sinusitis (1 vs. 2%).

**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%).

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMÉRICA  
VILLANUEVA MARTINEZ





Oseltamivir, Cápsula

*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 de edad 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.

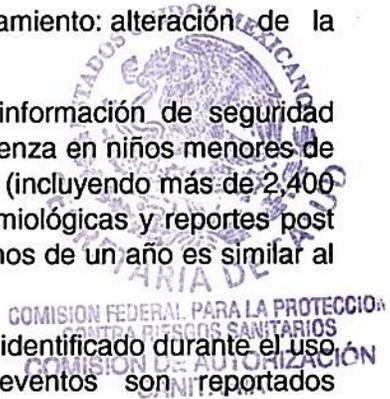
*Trastornos cutáneos y subcutáneos:* se han reportado reacciones de hipersensibilidad, como reacciones cutáneas alérgicas, incluyendo dermatitis, eritema, eccema, urticaria y casos muy raros de eritema multiforme, reacciones alérgicas, anafilácticas/anafilactoides, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson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

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S.A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ





Oseltamivir, Cápsula

**X. 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.

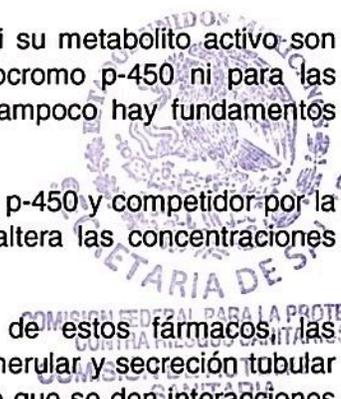
La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que compiten poco por la vía de la secreción aniónica.

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 tiacídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, acitromicina, eritromicina y doxiciclina), antagonistas de los receptores H2 (ranitidina, cimetidina),  $\beta$ -bloqueadores (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (pseudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y agentes analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol).

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMÉRICA  
VILLANUEVA MARTÍ





Oseltamivir, Cápsula

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.

**XI. 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.

**XII. 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.

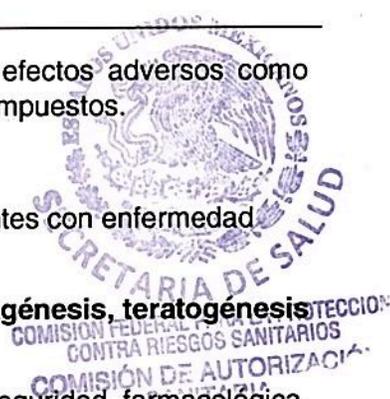
Otros: en ratas lactantes, el oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche. Datos limitados indican que el oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche materna humana. La extrapolación de los datos en animales proporciona un estimado de 0.01 y 0.3 mg/día para los respectivos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

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMÉRICA  
VILLANUEVA MARTÍN





INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR  
AMPLIA

Oseltamivir, Cápsula

LIO-133-IPPA

**XIII. 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  $\leq 10$  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.

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ





Oseltamivir, Cápsula

*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.

**XIV. 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 vomito. Las dosis únicas de hasta 1,000 mg de oseltamivir se han tolerado bien excepto por la náuseas y vómito.

**XV. Presentación o presentaciones:**

Caja con 10 cápsulas.

**XVI. 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 la casa. Si están disponibles utilice los "sistemas de recolección" establecidos en su localidad.

**XVII. 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](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [farmacovigilancia@liomont.com.mx](mailto:farmacovigilancia@liomont.com.mx).

**XVIII. Nombre y domicilio del laboratorio:**

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

**XIX. Número de registro del medicamento ante la Secretaría:**

Reg. Núm.

SSA IV

® Marca registrada

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. de C. V.  
02 MAR. 2015  
MED. AMERICA  
VILLANUEVA MARTINEZ

DEFILATINA HEALTHCARE,  
S. A. DE C. V.  
17 MAR. 2016  
Q.F.B. JORGE ARTURO  
BADILLO SALAZAR

