

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oseltamivir HEC Pharm 30 mg cápsulas duras EFG

Oseltamivir HEC Pharm 45 mg cápsulas duras EFG

Oseltamivir HEC Pharm 75 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oseltamivir HEC Pharm 30 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg de oseltamivir.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,344 mg de sodio como máximo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Oseltamivir HEC Pharm 45 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 45 mg de oseltamivir.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,516 mg de sodio como máximo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Oseltamivir HEC Pharm 75 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg de oseltamivir.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 0,860 mg de sodio como máximo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Oseltamivir HEC Pharm 30 mg cápsulas duras

Cápsula dura que consta de un cuerpo opaco de color blanco sin ninguna inscripción y una tapa opaca de color blanco con la inscripción «S5». Las inscripciones son de color negro.

Oseltamivir HEC Pharm 45 mg cápsulas duras

Cápsula dura que consta de un cuerpo opaco de color blanco sin ninguna inscripción y una tapa opaca de color beis con la inscripción «S4». Las inscripciones son de color azul.

Oseltamivir HEC Pharm 75 mg cápsulas duras

Cápsula dura que consta de un cuerpo opaco de color blanco sin ninguna inscripción y una tapa opaca de color verde con la inscripción «S2». Las inscripciones son de color negro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

Oseltamivir HEC Pharm está indicado en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término 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.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Oseltamivir HEC Pharm 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 1 año o mayores.
- Oseltamivir HEC Pharm está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2).

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

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de oseltamivir para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes, la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de los medicamentos de la gripe en cada temporada y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las dosis de 75 mg se pueden administrar en forma de

- una cápsula de 75 mg o
- una cápsula de 30 mg y otra de 45 mg

Se puede disponer de oseltamivir polvo para suspensión oral (6 mg/ml) fabricado a nivel comercial, que es el producto preferible en pacientes pediátricos y adultos que tengan problemas para tragar cápsulas o cuando se necesiten dosis más bajas.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

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

| Peso corporal | Posología recomendada para 5 días |
|---------------|-----------------------------------|
| >40 kg | 75 mg dos veces al día |

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

Prevención post-exposición: 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 para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos.

| Peso corporal | Posología recomendada para 10 días |
|---------------|------------------------------------|
| >40 kg | 75 mg una vez al día |

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

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.

Población pediátrica

Niños de 1 a 12 años de edad

Para lactantes y niños de 1 año o mayores Oseltamivir HEC Pharm se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg.

Tratamiento: Se recomienda la siguiente posología en función del peso para el tratamiento de lactantes y niños de 1 año o mayores:

| Peso corporal | Posología recomendada para 5 días |
|-----------------|-----------------------------------|
| 10 kg a 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 |

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

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

| Peso corporal | Posología recomendada para 10 días |
|-----------------|------------------------------------|
| 10 kg a 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

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: la prevención durante una epidemia de gripe no se ha estudiado en niños menores de 12 años de edad.

Lactantes de 0 a 12 meses de edad

Tratamiento: La dosis de tratamiento recomendada para lactantes de 0 a 12 meses de edad es de 3 mg/kg dos veces al día. Esta recomendación se basa en datos farmacocinéticos y de seguridad que indican que esta dosis en lactantes de 0 a 12 meses proporciona concentraciones en plasma del profármaco y del metabolito activo que se espera que sean clínicamente eficaces, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y en adultos (ver sección 5.2). Se recomienda la siguiente pauta posológica para el tratamiento de lactantes de 0 a 12 meses:

| Peso corporal* | Posología recomendada para 5 días |
|-----------------------|--|
| 3 kg | 9 mg dos veces al día |
| 4 kg | 12 mg dos veces al día |
| 5 kg | 15 mg dos veces al día |
| 6 kg | 18 mg dos veces al día |
| 7 kg | 21 mg dos veces al día |
| 8 kg | 24 mg dos veces al día |
| 9 kg | 27 mg dos veces al día |
| 10 kg | 30 mg dos veces al día |

* Esta tabla no recoge todos los pesos posibles para esta población. Para todos los pacientes menores de 1 año de edad, debe utilizarse 3mg/kg para determinar la dosis independientemente del peso del paciente.

El uso de formulaciones sólidas (cápsulas) no es adecuado en esta población de pacientes. Se puede disponer de oseltamivir polvo para suspensión oral (6 mg/ml) fabricado a nivel comercial, que es el producto preferible en pacientes pediátricos y adultos que tengan problemas para tragar cápsulas o cuando se necesiten dosis más bajas. En el caso de que no se disponga de oseltamivir polvo para suspensión oral fabricado comercialmente, el farmacéutico puede elaborar una suspensión (6 mg/ml) con Oseltamivir HEC Pharm cápsulas, o los pacientes pueden preparar la suspensión con las cápsulas en su domicilio (consultar las instrucciones detalladas en la sección 6.6).

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

Esta recomendación posológica no está dirigida a niños prematuros, es decir, aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Prevención post-exposición

La dosis de profilaxis recomendada en niños menores de 1 año durante un brote pandémico de gripe es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta recomendación se basa en datos clínicos en lactantes y niños de 1 año o mayores y en adultos que muestran que una dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis de tratamiento diario es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe. Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para la profilaxis de lactantes de 0 a 12 meses de edad (ver sección 5.2 para simulación de la exposición):

| Edad | Posología recomendada para 10 días |
|-------------|---|
|-------------|---|

| | |
|-----------------|------------------------|
| de 0 a 12 meses | 3 mg/kg una vez al día |
|-----------------|------------------------|

Esta recomendación posológica no está dirigida a niños prematuros, es decir, aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: No se ha estudiado la prevención durante una epidemia de gripe en niños de 0 a 12 meses de edad.

Ver sección 6.6 para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

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 y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

| Aclaramiento de Creatinina | Posología recomendada para el tratamiento |
|-----------------------------------|--|
| > 60 (ml/min) | 75 mg dos veces al día |
| > 30 a 60 (ml/min) | 30 mg dos veces al día |
| > 10 a 30 (ml/min) | 30 mg una vez al día |
| ≤ 10 (ml/min) | No recomendado (no hay datos disponibles) |
| Pacientes en hemodiálisis | 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis |
| Pacientes en diálisis peritoneal* | 30 mg en una dosis única |

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento del carboxilato de oseltamivir sea mayor cuando se usa el tipo de diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tipo de tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave como se detalla en la tabla siguiente.

| Aclaramiento de Creatinina | Posología recomendada para la prevención |
|-----------------------------------|--|
| > 60 (ml/min) | 75 mg una vez al día |
| > 30 a 60 (ml/min) | 30 mg una vez al día |
| > 10 a 30 (ml/min) | 30 mg cada 2 días |
| ≤ 10 (ml/min) | No recomendado (no hay datos disponibles) |
| Pacientes en hemodiálisis | 30 mg después de cada segunda sesión de hemodiálisis |
| Pacientes en diálisis peritoneal* | 30 mg una vez a la semana |

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento del carboxilato de oseltamivir sea mayor cuando se usa el tipo de diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tipo de tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

Los datos clínicos disponibles en lactantes y niños (de 12 años o menores) con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Tratamiento: la dosis recomendada en adultos es de 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 10 días (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1). El tratamiento debe iniciarse lo antes posible dentro de los dos primeros días de aparición de los síntomas de gripe.

Profilaxis estacional: se ha evaluado una duración más extensa de la profilaxis estacional de hasta 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos. (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

Aquellos pacientes incapaces de tragar las cápsulas duras pueden recibir oseltamivir polvo para suspensión oral (6 mg/ml) fabricado a escala comercial o una formulación extemporánea adecuada (consultar las instrucciones de preparación en la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza (ver sección 5.1).

Oseltamivir no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de oseltamivir 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 oseltamivir. Sólo debe administrarse oseltamivir como tratamiento y prevención de la gripe cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población. La susceptibilidad a oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la gripe ha demostrado ser muy variable (ver sección 5.1). Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe usar oseltamivir, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.

Afección médica grave concomitante

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.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, la duración del tratamiento de la gripe en pacientes adultos inmunodeprimidos debe ser de 10 días, ya que no hay estudios de un ciclo más corto de oseltamivir en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

Enfermedad cardíaca / respiratoria

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

Población pediátrica

Actualmente no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación posológica en niños prematuros (< 36 semanas de edad posconcepcional).

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

Acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con oseltamivir en pacientes con gripe, sobre todo en niños y adolescentes. Estos acontecimientos también han ocurrido en pacientes con gripe que no fueron tratados con oseltamivir. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cambios en el comportamiento, y se debe evaluar detenidamente con cada paciente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento (ver sección 4.8).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 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 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

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.

Amoxicilina

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

Eliminación renal

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).

Información adicional

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre oseltamivir o su principal metabolito cuando oseltamivir se administra conjuntamente con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonatos cálcicos), warfarina o rimantadina (en pacientes estables con warfarina y sin gripe).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El virus Influenza se asocia a consecuencias adversas en el embarazo y sobre el feto, con riesgo de malformaciones congénitas graves, incluyendo defectos cardíacos congénitos. Gran cantidad de datos sobre la exposición a oseltamivir de mujeres embarazadas procedentes de notificaciones postautorización y estudios observacionales (resultados de más de 1000 expuestos durante el primer trimestre) indican que no hay malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal por oseltamivir.

Sin embargo, en un estudio observacional, aunque no aumentó el riesgo general de malformación, los resultados de los defectos congénitos graves del corazón diagnosticados dentro de los 12 meses posteriores al nacimiento no fueron concluyentes. En este estudio, la tasa de defectos cardíacos congénitos graves después de la exposición a oseltamivir durante el primer trimestre fue de 1,76% (7 recién nacidos de 397 embarazos) en comparación con 1,01% en embarazos no expuestos de la población general (Odds ratio 1,75, intervalo de confianza del 95% 0,51 a 5,98). La importancia clínica de este hallazgo no está clara, ya que el estudio tenía una potencia limitada. Adicionalmente, este estudio fue demasiado pequeño para evaluar de forma fiable distintos tipos de malformaciones graves; además, las mujeres expuestas a oseltamivir y las mujeres no expuestas no podían ser totalmente comparables, en particular si tenían gripe o no.

Los estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El uso de oseltamivir durante el embarazo puede considerarse si es necesario y tras tener en cuenta la información de seguridad y beneficio disponible (para obtener información sobre los beneficios en mujeres embarazadas, consulte la sección 5.1 "Tratamiento de la gripe en mujeres embarazadas") y la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante.

Lactancia

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. La información disponible en niños lactantes cuyas madres estaban tomando oseltamivir y sobre la excreción de oseltamivir en la leche materna es muy limitada. Los escasos datos disponibles mostraron que oseltamivir y el metabolito activo estaban presentes en la leche materna, sin embargo los niveles eran bajos, lo que se traduciría en una dosis subterapéutica para el lactante. Teniendo en cuenta esta información, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer en periodo de lactancia, se puede valorar la administración de oseltamivir cuando existan beneficios potenciales claros para las madres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Según los datos preclínicos, no hay evidencia de que oseltamivir tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de oseltamivir se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 6.049 adultos/adolescentes y 1.473 pacientes pediátricos que recibieron oseltamivir o placebo para el tratamiento de la gripe y de 3.990 adultos/adolescentes y 253 pacientes pediátricos que tomaban oseltamivir o placebo/sin tratamiento para prevenir la gripe. Además, 199 pacientes adultos inmunodeprimidos recibieron oseltamivir para el tratamiento de la gripe y 475 pacientes inmunodeprimidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 con oseltamivir y 8 con placebo) recibieron oseltamivir o placebo para la profilaxis de la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos/adolescentes que participaron en los ensayos de tratamiento fueron náuseas y vómitos mientras que para los ensayos de prevención fue náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fue vómitos. En la mayoría de pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de oseltamivir.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas en raras ocasiones: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (ver sección 4.4 para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en la tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en los ensayos de tratamiento y prevención en adultos/adolescentes con la dosis recomendada (75 mg dos veces al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al día hasta 6 semanas para la profilaxis).

El perfil de seguridad notificado en pacientes que recibieron la dosis recomendada de oseltamivir para la profilaxis (75 mg una vez al día hasta 6 semanas) fue cualitativamente similar al observado en los ensayos de tratamiento, a pesar de que la duración de la posología fue mayor en los ensayos de profilaxis.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con oseltamivir para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacciones adversas según su frecuencia | | | |
|---|---|---|--|---|
| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
| Infecciones e infestaciones | | Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | Trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacción de hipersensibilidad | Reacciones anafilácticas, Reacciones Anafilactoides |
| Trastornos psiquiátricos | | | | Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Insomnio | Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones | |
| Trastornos oculares | | | | Deterioro visual |
| Trastornos cardiacos | | | Arritmia cardíaca | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Tos, Dolor de garganta, Rinorrea | | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas | Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor del tracto abdominal superior), Dispepsia | | Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica |
| Trastornos hepatobiliares | | | Aumento de las enzimas hepáticas | Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido | | | Eccema, dermatitis, | Edema angioneurótico, |

| | | | | |
|--|--|--|-----------------------|---|
| subcutáneo | | | sarpullido, urticaria | Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Dolor Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las extremidades | | |

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

Un total de 1.473 niños (incluyendo niños sanos de 1-12 años de edad y niños asmáticos de 6-12 años de edad) participaron en ensayos clínicos de oseltamivir para el tratamiento de la gripe. Entre ellos, 851 niños recibieron tratamiento con oseltamivir suspensión. Un total de 158 niños recibieron la dosis recomendada de oseltamivir una vez al día en un ensayo de profilaxis post-exposición en los hogares (n=99), en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 6 semanas (n=49) y en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 12 semanas con individuos inmunocomprometidos (n=10).

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con oseltamivir para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en función de la edad/peso [30 mg a 75 mg una vez al día])

| Sistema de Clasificación de Órganos | Reacciones adversas según su frecuencia | | | |
|---|--|---|---------------------------------------|--------------|
| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
| Infecciones e infestaciones | | Otitis media | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea | | |
| Trastornos oculares | | Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular) | | |
| Trastornos auditivos y del laberinto | | Dolor de oídos | Trastornos de la membrana del tímpano | |
| Trastornos torácicos y mediastínicos | Tos, Congestión nasal | Rinorrea | | |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos | Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), Dispepsia, Náuseas | | |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica) | |
|--|--|--|---|--|

Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

La gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

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

Trastornos hepatobiliares

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.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica (niños menores de un año de edad)

En dos ensayos para determinar la farmacocinética, la farmacodinamia y el perfil de seguridad del tratamiento con oseltamivir en 135 niños menores de un año de edad infectados por gripe, el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de edad, siendo los vómitos, la diarrea y la dermatitis del pañal, los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente (ver sección 5.2). No hay datos suficientes disponibles para niños con edad posconcepcional de menos de 36 semanas.

La información de seguridad disponible sobre oseltamivir cuando se administra para el tratamiento de la gripe en niños menores de un año muestra que el perfil de seguridad en estos niños es similar al perfil de seguridad establecido en niños de 1 año o mayores. Esta información de seguridad procede de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (que en total incluyeron a más de 2.400 niños de esa edad), de búsquedas en base de datos de epidemiología y de informes post-comercialización.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica

La población incluida en los ensayos de tratamiento de la gripe consta de adultos/adolescentes sanos y pacientes “de riesgo” (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la gripe, ej. pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica. En general, el perfil de seguridad en los pacientes “de riesgo” fue cualitativamente similar al de los adultos/adolescentes sanos.

Pacientes inmunodeprimidos

En un estudio doble ciego para el tratamiento de la gripe, se aleatorizó un total de 199 pacientes adultos inmunodeprimidos (para evaluar la seguridad) para recibir oseltamivir durante 10 días: 98 pacientes recibieron la dosis estándar (75 mg dos veces al día) y 101 pacientes recibieron dosis doble (150 mg dos veces al día). El perfil de seguridad de oseltamivir observado en este estudio fue consistente con el observado en ensayos clínicos previos donde se administró oseltamivir para el tratamiento de la gripe en pacientes no inmunodeprimidos (pacientes sanos o "en riesgo" [es decir, aquellos con comorbilidades respiratorias y/o cardíacas]). El porcentaje de pacientes que reportaron acontecimientos adversos fue menor en el grupo de dosis estándar comparado con el grupo de dosis doble (49,0% vs 59,4%, respectivamente) (Ver sección 5.1).

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, que incluía 18 niños de 1 a 12 años de edad y mayores, el perfil de seguridad en 238 pacientes que recibieron oseltamivir fue consecuente con lo previamente observado en los estudios clínicos de profilaxis con oseltamivir.

Niños con asma bronquial preexistente

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Se han recibido notificaciones de sobredosis con oseltamivir en estudios clínicos y durante el periodo postcomercialización. En la mayoría de los casos en los que se notificó sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas tras sobredosis fueron similares en naturaleza y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de oseltamivir que se describen en la sección 4.8 Reacciones adversas. No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

Se ha notificado sobredosis más frecuentemente en niños que en adultos y adolescentes. Se debe tener precaución cuando se prepare la formulación extemporánea; ver sección 6.6 para su preparación, y cuando se administren las presentaciones de oseltamivir a los niños.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

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

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

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

Los valores de CI_{50} 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 estudios publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Estudios clínicos

Tratamiento de la infección gripal

La indicación está basada en los ensayos clínicos de gripe adquirida de forma natural en los que la infección predominante fue el virus influenza A.

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 de edad avanzada, el 64 % fueron positivos para el virus influenza, 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 influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 cefalea). 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 de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días, no se redujo significativamente. La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los pacientes de edad avanzada positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19 % (52/268) en el grupo placebo al 12 % (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

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

Tratamiento de la gripe en mujeres embarazadas: Se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, sin embargo existe evidencia procedente de estudios postautorización y estudios observacionales retrospectivos que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes en términos de menor morbilidad/mortalidad. Los resultados procedentes de los análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo, sin embargo no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas en el tratamiento o profilaxis del virus influenza (ver sección 5.2, Farmacocinética, Poblaciones especiales).

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.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con oseltamivir en uno o más grupos de la población pediátrica en gripe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La indicación en lactantes menores de 1 año de edad está basada en la extrapolación de datos de eficacia de niños mayores y la posología recomendada está basada en datos de modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue

significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos infectados con el virus influenza B de todos los ensayos para su análisis. Oseltamivir redujo el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas en 0,7 días (IC 95 %: 0,1 – 1,6 días; $p = 0,022$), y la duración de la fiebre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$), tos y coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Tratamiento de la gripe en adultos inmunodeprimidos: se incluyeron 151 pacientes para evaluar la eficacia de oseltamivir (análisis secundario, sin potencia) en un estudio aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y caracterizar los efectos de oseltamivir sobre el desarrollo de virus de la gripe resistente (análisis primario) en pacientes adultos inmunodeprimidos infectados con gripe. El estudio incluyó pacientes con trasplante de órgano sólido [TOS], pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH], pacientes VIH positivos con un recuento de células CD4+ < 500 células/mm³, pacientes con terapia inmunosupresora sistémica, y pacientes con tumores hematológicos malignos. Se distribuyó aleatoriamente a estos pacientes para tratarlos, en las 96 horas desde el inicio de los síntomas, con la dosis estándar (73 pacientes) o dosis doble (78 pacientes) de oseltamivir, durante un período de 10 días.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas fue similar entre el grupo de dosis estándar (103 horas [90% IC 75,4-110,0]) y el grupo de dosis doble (104 horas [90% IC 65,8-131,0]). La proporción de pacientes con infecciones secundarias en el grupo de dosis estándar y el grupo de dosis doble fue comparable (8,2% frente a 5,1%).

Prevención de la gripe

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

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínica producida en los contactos de casos confirmados de enfermedad gripal de 24/200 (12 %) en el grupo placebo a 2/205 (1 %) en el grupo de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 - 16; $p \leq 0,0001$]). 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 infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención de la gripe adquirida naturalmente tanto en los casos manifiestos como en los de contactos familiares. La variable primaria de eficacia para este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares. La profilaxis con oseltamivir duró 10 días. En el total de la población, la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares se redujo de un 20 % (27/136) en el grupo que no recibió prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (reducción del 62,7 % [IC 95 %: 26,0 - 81,2; $p = 0,0042$]). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, hubo una reducción de la incidencia de gripe de un 26 % (23/89) en el grupo que no recibió prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (reducción del 58,5 % [IC 95 %: 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

De acuerdo con el análisis del subgrupo de niños de 1 a 12 años de edad, la incidencia de gripe clínica en niños confirmada por análisis de laboratorio se redujo significativamente de un 19 % (21/111) en el grupo que no recibió prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (reducción del 64,4 % [IC 95 %: 15,8 - 85,0; $p = 0,0188$]). La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en niños que no estaban eliminando el virus en el momento de iniciar el ensayo, se redujo de un 21 % (15/70) en el grupo que no recibió prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 - 94,9; $p = 0,0206$]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 - 24) y 8 (IC 95 %: 6, límite superior no estimable) en la población por intención de tratar (ITT) global y en la de contactos pediátricos de casos manifiestos infectados (ITT-II), respectivamente.

Prevención de la gripe post-exposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia: No se ha estudiado la prevención durante una pandemia de gripe mediante estudios clínicos controlados en niños de 0 a 12 meses de edad. Ver sección 5.2 para los datos de simulación de exposición.

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

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (388 pacientes con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 pacientes con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], ningún paciente con otro tipo de inmunosupresión), incluyendo 18 niños con edades de 1 a 12 años. La variable principal de este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio mediante cultivo vírico y/o un incremento de cuatro veces el valor de anticuerpos por HAI. La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio fue del 2,9 % (7/238) en el grupo placebo y de 2,1 % (5/237) en el grupo de oseltamivir (95 % IC -2,3 % - 4,1 %; $p = 0,772$).

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

Resistencia a oseltamivir

Estudios clínicos: El riesgo de aparición de cepas de virus influenza con susceptibilidad reducida o resistencia clara a oseltamivir ha sido estudiado en estudios clínicos realizados por Roche. Durante el tratamiento, el desarrollo de virus resistentes a oseltamivir fue más frecuente en niños que en adultos, con un rango de menos del 1% en adultos hasta el 18% en lactantes menores de 1 año. Los niños que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir tardaron en general más tiempo en eliminar los virus comparados con los sujetos con virus susceptibles. Sin embargo, la resistencia que apareció con el tratamiento con oseltamivir no afectó a la respuesta al tratamiento ni se prolongaron los síntomas de la gripe.

Se observó una mayor incidencia global de resistencia a oseltamivir en pacientes adultos inmunodeprimidos tratados con dosis estándar o dosis doble de oseltamivir durante un período de 10 días [14,9% (10/67) en el grupo de dosis estándar y 2,8% (2/71) en el grupo de dosis doble], en comparación con los datos de estudios en pacientes adultos sanos tratados con oseltamivir. La mayoría de los pacientes que desarrollaron resistencia eran receptores de trasplante (8/10 pacientes en el grupo de dosis estándar y 2/2 pacientes en el grupo de dosis doble). La mayoría de los pacientes con virus resistentes a oseltamivir, se infectaron con gripe A y tuvieron una diseminación viral prolongada.

Incidencia de la resistencia a oseltamivir en estudios clínicos

| Población de Pacientes | (%) de Pacientes con Mutaciones Resistentes | |
|-------------------------------|--|----------------------------|
| | Fenotipado* | Geno- y Fenotipado* |
| Adultos y adolescentes | 0,88% (21/2377) | 1,12% (27/2391) |
| Niños (1-12 años) | 3,89% (66/1698) | 4,24% (72/1698) |
| Lactantes (<1 año) | 18,31% (13/71) | 18,31% (13/71) |

*El genotipado completo no se realizó en todos los estudios.

Profilaxis de la gripe

No hubo evidencia de la aparición de resistencia asociada al uso de oseltamivir en los estudios 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) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos.

Datos clínicos y de farmacovigilancia: Las mutaciones ocurridas de forma espontánea asociadas a una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en cepas aisladas del virus influenza A y B en pacientes que no habían sido expuestos a oseltamivir. Se han aislado en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con oseltamivir así como las que fueron creadas en el laboratorio presentan mutaciones en las neuronaminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico. Desde 2007 se ha detectado de forma esporádica la resistencia que se da de forma natural asociada con la mutación H275Y en las cepas estacionales H1N1. La susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente. En 2008, la mutación H275Y se encontró en más del 99% de las cepas aisladas del virus de la gripe H1N1 que circuló en Europa. Del virus H1N1 2009 (“gripe porcina”) prácticamente todas las cepas eran susceptibles al oseltamivir, con solo informes esporádicos de resistencia en relación con regímenes de tratamiento y de profilaxis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75 % de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5

% de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Distribución

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

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

Biotransformación

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.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica

Lactantes menores de 1 año de edad:

Se han evaluado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de oseltamivir en dos ensayos abiertos no controlados, que incluían niños infectados por gripe menores de un año de edad (n=135). La tasa de aclaramiento del metabolito activo, corregido por peso corporal, disminuye en edades menores de un año. La exposición al metabolito también es más variable en los niños más pequeños. Los datos disponibles tras la administración de una dosis de 3 mg/kg en lactantes de 0 a 12 meses de edad, muestran exposiciones al profármaco y al metabolito que pueden ser eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos utilizando la dosis aprobada (ver secciones 4.1 y 4.2). Los acontecimientos adversos notificados fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.

No hay datos disponibles para lactantes menores de un año de edad para prevención de la gripe post-exposición. No se ha estudiado la prevención en niños menores de 12 años de edad durante una epidemia de gripe en la población.

Prevención de la gripe post-exposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia: La simulación de una dosis diaria de 3mg/kg en lactantes <1 año muestra una exposición en el mismo rango o mayor que la dosis diaria de 75 mg en adultos. La exposición no supera el valor para el tratamiento de los lactantes <1 año (3 mg / kg dos veces al día) y se prevé que tendrá un perfil de seguridad comparable (ver sección 4.8). No se han realizado estudios clínicos de profilaxis en

lactantes <1 año.

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

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares 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 de edad avanzada, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Mujeres embarazadas

Un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados indica que con el régimen posológico de oseltamivir descrito en la sección 4.2 Posología y forma de administración, se consigue una menor exposición al metabolito activo en mujeres embarazadas (30% de media en todos los trimestres) comparado con mujeres no embarazadas. Sin embargo, la menor exposición prevista se mantiene por encima de las concentraciones inhibitorias (valores IC₉₅) y a un nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus influenza. Además, existe evidencia procedente de estudios observacionales que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas para el tratamiento o profilaxis del virus influenza (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

Pacientes inmunodeprimidos

El análisis farmacocinético poblacional indica que el tratamiento de pacientes adultos inmunodeprimidos con oseltamivir (como se describe en la sección 4.2 Posología y forma de administración) muestran una mayor exposición (de hasta 50%) al metabolito activo comparada con pacientes adultos no inmunodeprimidos con aclaramiento de creatinina comparable. Debido al amplio margen de seguridad del metabolito activo, no se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos inmunodeprimidos. Sin embargo, en pacientes adultos inmunodeprimidos con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosis como se describe en la sección 4.2. Posología y forma de administración.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas 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. Existen datos limitados que indican que oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche materna. La extrapolación de los datos de los animales da una estimación de 0,01 mg/día y 0,3 mg/día para los compuestos respectivos.

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

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas en ratas adultas, en crías de rata de 7 días produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. Estas reacciones se observaron con dosis de 657 mg/kg y mayores. No se observaron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Oseltamivir HEC Pharm 30 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula

Almidón maíz pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Povidona (K29/32)
Fumarato de estearilo y sodio
Talco

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac
Hidróxido de potasio
Óxido de hierro negro (E172)

Oseltamivir HEC Pharm 45 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula

Almidón maíz pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Povidona (K29/32)
Fumarato de estearilo y sodio
Talco

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Óxido de hierro amarillo
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac
Laca de aluminio azul FD&C N. 1
Dióxido de titanio (E171)

Oseltamivir HEC Pharm 75 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula

Almidón maíz pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Povidona (K29/32)
Fumarato de estearilo y sodio
Talco

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Azul brillante FCF/azul FD&C N. 1
Amarillo de quinoleína
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Shellac

Hidróxido de potasio

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras la reconstitución, conservar por debajo de 25 C durante 10 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/Al de 10 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Formulación extemporánea

Cuando oseltamivir polvo para suspensión oral no esté disponible

La presentación comercializada de oseltamivir polvo para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas. En el caso de que la presentación comercializada de oseltamivir polvo para suspensión oral no esté disponible, el farmacéutico puede preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm, o los pacientes pueden preparar en casa la suspensión a partir de las cápsulas.

Es preferible la preparación elaborada en farmacia a la elaborada en casa. Se puede encontrar información detallada sobre la preparación en casa en el prospecto de Oseltamivir HEC Pharm cápsulas en la sección “Preparación de Oseltamivir HEC Pharm líquido en casa”.

Se deben proporcionar las jeringas con el volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión preparada en la farmacia así como para los procedimientos a seguir para la preparación en casa. En ambos casos, los volúmenes que se necesitan deben estar preferiblemente marcados en las jeringas.

Preparación farmacéutica

Preparación farmacéutica de la suspensión de 6 mg/ml preparada a partir de las cápsulas

Adultos, adolescentes y lactantes y niños de 1 año o mayores que no pueden tragar cápsulas enteras

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6 mg/ml que proporcionará suficiente medicamento a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

El farmacéutico puede preparar una suspensión de 6 mg/ml a partir de Oseltamivir HEC Pharm 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas utilizando agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para preparar y dispensar a cada paciente un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente conforme a la recomendación que figura en la siguiente tabla. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica “Teniendo en cuenta la pérdida por medición” es la que debe utilizarse para la preparación.

Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborado en función del peso del paciente

| Peso corporal (kg) | Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición | Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Teniendo en cuenta la pérdida por medición |
|--------------------|---|--|
| de 10 kg a 15 kg | 50 ml | 60 ml o 75 ml* |
| > 15 kg a 23 kg | 75 ml | 90 ml o 100 ml* |
| > 23 kg a 40 kg | 100 ml | 125 ml |
| > 40 kg | 125 ml | 137,5 ml (o 150 ml)* |

* dependiendo de la dosis de cápsula que se emplee

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml- según se indica en la siguiente tabla:

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml

| Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión | Número de cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm necesarias (mg de oseltamivir) | | | Volumen necesario de vehículo |
|---|--|----------------------|----------------------|-------------------------------|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 60 ml | Utilizar cápsula de dosis diferente* | 8 cápsulas (360 mg) | 12 cápsulas (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 cápsulas (450 mg) | 10 cápsulas (450 mg) | 15 cápsulas (450 mg) | 74 ml |
| 90 ml | Utilizar cápsula de | 12 cápsulas (540 mg) | 18 cápsulas (540 mg) | 89 ml |

| | | | | |
|----------|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | dosis diferente* | | | |
| 100 ml | 8 cápsulas (600 mg) | Utilizar cápsula de dosis diferente* | 20 cápsulas (600 mg) | 98,5 ml |
| 125 ml | 10 cápsulas (750 mg) | Utilizar cápsula de dosis diferente* | 25 cápsulas (750 mg) | 123,5 ml |
| 137,5 ml | 11 cápsulas (825 mg) | Utilizar cápsula de dosis diferente* | Utilizar cápsula de dosis diferente* | 136 ml |

*No hay una combinación de esta dosis de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice cápsulas de dosis diferente.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión de 6 mg/ml a partir de las cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm:

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05 % p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: El principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm que son insolubles).
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
(Nota: Esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire)
7. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material tras la finalización del tratamiento
8. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de caducidad, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la siguiente tabla puede consultar las instrucciones posológicas correctas.

Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml preparada a partir de cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm para lactantes y niños de 1 año o mayores

| Peso corporal (kg) | Dosis (mg) | Volumen por dosis 6 mg/ml | Dosis de tratamiento (para 5 días) | Dosis de profilaxis (para 10 días) |
|--------------------|------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| de 10 kg a 15 kg | 30 mg | 5 ml | 5 ml dos veces al día | 5 ml una vez al día |
| > 15 kg a 23 kg | 45 mg | 7,5 ml | 7,5 ml dos veces al día | 7,5 ml una vez al día |
| > 23 kg a 40 kg | 60 mg | 10 ml | 10 ml dos veces al día | 10 ml una vez al día |

| | | | | |
|---------|-------|---------|--------------------------|------------------------|
| > 40 kg | 75 mg | 12,5 ml | 12,5 ml dos veces al día | 12,5 ml una vez al día |
|---------|-------|---------|--------------------------|------------------------|

Para medir cantidades pequeñas de suspensión de la preparación farmacéutica se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (según la tabla posológica anterior) para cada paciente.

El cuidador debe mezclar la dosis apropiada con la misma cantidad de alimento líquido edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate, sirope de cereza, salsa de un postre (como caramelo o leche condensada) para enmascarar el sabor amargo.

Niños menores de 1 año de edad

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6mg/ml que proporcionará suficiente medicación a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

El farmacéutico elaborará una suspensión de 6 mg/ml a partir de Oseltamivir HEC Pharm 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas empleando agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para su preparación y dispensación a cada paciente. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente según se muestra en la siguiente tabla. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica “Teniendo en cuenta la pérdida por medición” es la que debe utilizarse para la preparación.

Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborada en función del peso del paciente

| Peso corporal (kg) | Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición | Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Teniendo en cuenta la pérdida por medición |
|---------------------------|---|--|
| ≤ 7 kg | hasta 40 ml | 50 ml |
| > 7 kg hasta 10 kg | 50 ml | 60 ml o 75 ml* |

*dependiendo de la dosis de cápsula que se emplee.

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml según se indica en la siguiente tabla:

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml

| Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión | Número de cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm necesarias (mg de oseltamivir) | | | Volumen necesario de vehículo |
|--|---|--------------|--------------|--------------------------------------|
| | 75 mg | 45 mg | 30 mg | |
| 50 ml | 4 cápsulas | Utilizar | 10 cápsulas | 49,5 ml |

| | | | | |
|-------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------|
| | (300 mg) | cápsula de dosis diferente* | (300 mg) | |
| 60 ml | Utilizar cápsula de dosis diferente* | 8 cápsulas (360 mg) | 12 cápsulas (360 mg) | 59,5 ml |
| 75 ml | 6 cápsulas (450 mg) | 10 cápsulas (450 mg) | 15 cápsulas (450 mg) | 74 ml |

*No hay una combinación de esta dosis de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice cápsulas de dosis diferente.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión de 6 mg/ml a partir de las cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm:

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05 % p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: El principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm que son insolubles).
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
(Nota: Esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire)
7. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material tras la finalización del tratamiento.
8. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de caducidad, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la siguiente tabla puede consultar las instrucciones posológicas correctas.

Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml a partir de cápsulas de Oseltamivir HEC Pharm para lactantes menores de 1 año de edad

| Peso Corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo) | Dosis(mg) | Volumen por dosis (6 mg/ml) | Dosis de tratamiento (para 5 días) | Dosis de profilaxis (para 10 días) | Tamaño del dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml) |
|--|-----------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
| 3 kg | 9 mg | 1,5 ml | 1,5 ml dos veces al día | 1,5 ml una vez al día | 2,0 ml o 3,0 ml |
| 3,5 kg | 10,5 mg | 1,8 ml | 1,8 ml dos veces al día | 1,8 ml una vez al día | 2,0 ml o 3,0 ml |
| 4 kg | 12 mg | 2,0 ml | 2,0 ml dos veces al día | 2,0 ml una vez al día | 3,0 ml |
| 4,5 kg | 13,5 mg | 2,3 ml | 2,3 ml dos veces al día | 2,3 ml una vez al día | 3,0 ml |
| 5 kg | 15 mg | 2,5 ml | 2,5 ml dos | 2,5 ml una vez | 3,0 ml |

| | | | veces al día | al día | |
|--------|---------|--------|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| 5,5 kg | 16,5 mg | 2,8 ml | 2,8 ml dos veces al día | 2,8 ml una vez al día | 3,0 ml |
| 6 kg | 18 mg | 3,0 ml | 3,0 ml dos veces al día | 3,0 ml una vez al día | 3,0 ml (o 5,0 ml) |
| 6,5 kg | 19,5 mg | 3,3 ml | 3,3 ml dos veces al día | 3,3 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 7 kg | 21 mg | 3,5 ml | 3,5 ml dos veces al día | 3,5 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 7,5 kg | 22,5 mg | 3,8 ml | 3,8 ml dos veces al día | 3,8 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 8 kg | 24 mg | 4,0 ml | 4,0 ml dos veces al día | 4,0 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 8,5 kg | 25,5 mg | 4,3 ml | 4,3 ml dos veces al día | 4,3 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 9 kg | 27 mg | 4,5 ml | 4,5 ml dos veces al día | 4,5 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 9,5 kg | 28,5 mg | 4,8 ml | 4,8 ml dos veces al día | 4,8 ml una vez al día | 5,0 ml |
| 10 kg | 30 mg | 5,0 ml | 5,0 ml dos veces al día | 5,0 ml una vez al día | 5,0 ml |

Para medir cantidades pequeñas de suspensión del preparado farmacéutico, se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (según la tabla posológica anterior) para cada paciente.

El cuidador debe mezclar la dosis apropiada con una cantidad equivalente de alimento líquido edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate, sirope de cereza, salsa de un postre (como caramelo o leche condensada) para enmascarar en sabor amargo.

Preparación en casa

Cuando la presentación comercializada de oseltamivir polvo para suspensión oral no esté disponible, se debe utilizar una suspensión elaborada en la farmacia a partir de Oseltamivir HEC Pharm cápsulas (ver instrucciones detalladas arriba). Si la presentación comercializada de oseltamivir polvo para suspensión oral y la suspensión de la farmacia no están disponibles, la suspensión de oseltamivir se puede preparar en casa.

Cuando las dosis de cápsulas que se necesiten estén disponibles para la dosificación requerida, la dosis se obtiene abriendo la cápsula y mezclando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharilla. Para enmascarar el sabor amargo se puede utilizar por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate o cereza, salsa de un postre (como caramelo o leche condensada). La mezcla se debe agitar y dar en su totalidad al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras su preparación.

Cuando sólo estén disponibles las cápsulas de 75 mg y se necesiten dosis de 30 mg o 45 mg, se requieren pasos adicionales para la preparación de oseltamivir suspensión. Se pueden encontrar las instrucciones detalladas en el prospecto de Oseltamivir HEC Pharm cápsulas en la sección “Preparación de Oseltamivir HEC Pharm líquido en casa”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2020