

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FLUSTOP® (Oseltamivir)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	75,0 mg
Presentación:	Estuche por 1 blíster de OPA-AL-PVC/AL con 10 cápsulas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	EMPRESA UNITARIA DE PRODUCCIÓN REPUBLICANA "ACADEMPHARM", Minks, República de Belarús. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	046-25D3
Fecha de Inscripción:	10 de abril de 2025.
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Oseltamivir (como fosfato de oseltamivir)	75, 0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la gripe

En adultos y niños mayores de 12 años y con un peso corporal superior a 40 kg con síntomas típicos de gripe con diseminación masiva del virus gripal entre la población. Se ha identificado la eficacia en los casos en los que el tratamiento se inició dentro de los 2 días posteriores a la primera aparición de los síntomas. Esta indicación se basa en estudios clínicos de influenza natural, principalmente influenza A.

Prevención de la gripe:

Profilaxis post-exposición en adultos y niños mayores de 12 años y con un peso corporal superior a 40 kg tras el contacto con gripe diagnosticada clínicamente en caso de propagación masiva del virus gripal entre la población.

El uso adecuado de Flustop para la profilaxis de la gripe debe determinarse caso por caso de acuerdo con las circunstancias y las necesidades de protección de la población. En casos excepcionales (por ejemplo, en caso de discrepancia entre la cepa circulante del virus y la vacuna, así como durante una pandemia), se puede considerar la profilaxis estacional en personas de 12 años, que pesen más de 40 kg, o más.

Flustop no es un sustituto de la vacunación contra la gripe.

El uso de medicamentos antivirales para el tratamiento y la prevención de la influenza debe determinarse sobre la base de las recomendaciones oficiales. Las decisiones sobre el uso de oseltamivir para el tratamiento y la prevención deben tomarse teniendo en cuenta los datos sobre los virus de la influenza en circulación, la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad a los medicamentos para cada temporada y el impacto de la enfermedad en diferentes regiones geográficas y poblaciones de pacientes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del fármaco.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

El oseltamivir solo es eficaz en enfermedades causadas por los virus de la influenza.

No hay evidencia de la eficacia del oseltamivir contra enfermedades causadas por agentes distintos del virus de la influenza.

Flustop no es un sustituto de la vacuna contra la gripe.

Flustop no debe afectar la determinación de las personas para la vacunación anual contra la influenza. La protección contra la influenza dura solo mientras se toma Flustop.

Flustop debe usarse para el tratamiento y la prevención de la influenza solo si existen datos epidemiológicos confiables que confirmen el hecho de la circulación de la influenza en la población.

La susceptibilidad de las cepas circulantes de influenza al oseltamivir es muy variable.

Por lo tanto, los médicos deben tener en cuenta la información más actualizada sobre los patrones de susceptibilidad de los virus que circulan actualmente al oseltamivir al decidir si usar Flustop.

Condiciones severas concomitantes

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con afecciones médicas suficientemente graves o inestables en las que el riesgo de hospitalización se considere inminente.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido claramente la eficacia del oseltamivir tanto para el tratamiento como para la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

Enfermedades cardíacas/respiratorias

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en pacientes que padecen enfermedad cardíaca crónica y/o del tracto respiratorio. En estos pacientes, no hubo diferencias en la incidencia de complicaciones entre los grupos de fármaco y placebo.

Insuficiencia renal grave

Se recomienda el ajuste de la dosis en el tratamiento y la profilaxis en adultos y adolescentes (13-17 años de edad) con insuficiencia renal grave.

Eventos neuropsiquiátricos

Se han notificado eventos neuropsiquiátricos durante oseltamivir en pacientes con influenza, particularmente niños y adolescentes. Los mismos eventos también se han observado en

pacientes con influenza que no han tomado oseltamivir. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar cambios de comportamiento y los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento para cada paciente deben evaluarse cuidadosamente.

Pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones.

Efectos indeseables:

Perfil de seguridad general

El perfil de seguridad general de oseltamivir se basa en estudios clínicos de 6049 adultos/adolescentes y 1473 pacientes pediátricos tratados con oseltamivir o placebo para la gripe, y 3990 adultos/adolescentes y 253 niños tratados con oseltamivir o placebo (o sin tratamiento) para la profilaxis de la gripe. Además, se utilizaron 245 pacientes inmunocomprometidos (incluyendo 7 adolescentes y 39 niños) recibieron oseltamivir para el tratamiento de la influenza y 475 pacientes inmunocomprometidos (incluidos 18 niños, 40 con oseltamivir y 8 con placebo), recibieron oseltamivir o placebo para la prevención de la influenza.

En los estudios de tratamiento de la gripe en adultos/adolescentes, las reacciones adversas como náuseas y vómitos se describieron con mayor frecuencia, en los estudios de prevención, náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron una vez en el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1 o 2 días. En los niños, los vómitos se describieron con mayor frecuencia como una reacción adversa. En la mayoría de los casos, estas reacciones adversas no condujeron a la interrupción del tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas graves al oseltamivir se han notificado en raras ocasiones desde el inicio de la comercialización: reacciones anafilácticas y anafilactoides, enfermedad hepática (hepatitis fulminante, función hepática anormal e ictericia), angioedema, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 y <1/10); poco frecuentes (> 1/1000 y <1/100); raros (>1/10000 y <1/1000); Muy raros (<1/10000). Las reacciones adversas se añaden a la categoría apropiada de la tabla sobre la base de un análisis combinado de ensayos clínicos.

Tratamiento y prevención en adultos y adolescentes

En los estudios de tratamiento y profilaxis en adultos y adolescentes, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia a las dosis recomendadas (75 mg dos veces al día durante 5 días y 75 mg una vez al día durante un máximo de 6 semanas) fueron cuantitativamente similares a las de los estudios de tratamiento, a pesar de la larga duración de la dosificación en los estudios de profilaxis (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios de oseltamivir para el tratamiento y la profilaxis de la influenza en adultos y adolescentes o durante la vigilancia posterior a la comercialización

Clase de Sistemas Órganos	Reacciones adversas según la frecuencia			
	Muy menudo	Frecuentemente	Infrecuentemente	Raramente

Infecciones e infestaciones		Bronquitis, herpes simple, nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias superiores, sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides
Trastornos mentales				Agitación, comportamiento inusual, ansiedad, confusión, manía, delirios, alucinaciones, pesadillas, autolesiones
Trastornos del sistema nervioso	Jaqueca	Insomnio	Conciencia borrosa, convulsiones	
Trastornos oculares				Discapacidad visual
Trastornos cardíacos			Trastornos del ritmo cardíaco	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor de garganta, rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dolor abdominal (incluido el dolor abdominal superior), dispepsia		Sangrado gastrointestinal, colitis hemorrágica
Trastornos del hígado y de las vías biliares			Aumento de la actividad de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, insuficiencia renal, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eczema, dermatitis, erupción cutánea, urticaria	Angioedema, eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos		Dolor, mareos		

generales y reacciones en el lugar de la inyección		(incluidos los vestibulares), fatiga, pirexia, dolor en las extremidades		
--	--	--	--	--

Más información sobre las reacciones adversas individuales

Trastornos mentales y trastornos del sistema nervioso

La influenza puede estar asociada con una variedad de síntomas neurológicos y conductuales, que pueden incluir eventos como alucinaciones, delirio y comportamiento inusual, en algunos casos fatal. Estos trastornos pueden manifestarse en el contexto de una encefalitis o encefalopatía, así como en ausencia de una enfermedad grave pronunciada.

Se han notificado convulsiones y delirio (incluyendo síntomas como confusión, confusión, comportamiento inusual, manía, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe tratados con oseltamivir en el período posterior a la comercialización, lo que resulta en autolesiones o muerte en casos muy raros. Estos eventos se han reportado principalmente en niños y adolescentes; A menudo comenzaban de repente y pasaban rápidamente. Se desconoce el papel del oseltamivir en la aparición de estos trastornos. Tales manifestaciones neuropsiquiátricas también se han reportado en pacientes con influenza que no han recibido oseltamivir.

Trastornos del hígado y de las vías biliares

Trastornos hepáticos y del tracto biliar, incluida la hepatitis y el aumento de la actividad de las enzimas hepáticas, en pacientes con enfermedades similares a la influenza. Cubren casos de hepatitis fulminante/insuficiencia hepática con un desenlace fatal.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes ancianos y pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas

La población incluida en los estudios de tratamiento de la influenza consiste en adultos/adolescentes sanos y pacientes "en riesgo" (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza, por ejemplo, pacientes ancianos y pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas). En general, el perfil de seguridad de los pacientes en riesgo fue similar al de los adultos/adolescentes sanos.

Pacientes inmunodeprimidos

El tratamiento de la influenza en pacientes inmunocomprometidos se evaluó en dos estudios que utilizaron dosis estándar o dosis altas (dosis dobles o triples) de oseltamivir. El perfil de seguridad de oseltamivir observado en estos estudios fue consistente con el observado en ensayos clínicos previos, donde se usó oseltamivir para tratar la influenza en pacientes con inmunidad normal en todos los grupos de edad (por lo demás sanos) pacientes o pacientes "en riesgo" [es decir, aquellos con comorbilidades del sistema respiratorio y/o del corazón]. En los niños inmunocomprometidos, los vómitos fueron los más frecuentes (28%).

En un estudio de profilaxis de 12 semanas en 475 pacientes inmunocomprometidos, el perfil de seguridad en 238 pacientes tratados con oseltamivir fue similar al observado en los ensayos clínicos de profilaxis con oseltamivir.

Niños con antecedentes de asma bronquial

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

Posología y modo de administración:

Dosificación

Adultos y adolescentes mayores de 13 años

Tratamiento

La dosis oral recomendada es de 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días para adolescentes (13-17 años con un peso >40 kg) y adultos.

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, pero a más tardar 2 días después de la aparición de los síntomas de la gripe.

Profilaxis post-exposición

La dosis recomendada para la profilaxis contra la influenza después del contacto cercano con un paciente con influenza es de 75 mg de oseltamivir una vez al día durante 10 días para adolescentes (13-17 años) y adultos. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, pero a más tardar 2 días desde el momento del contacto con el paciente.

Prevención durante una epidemia en la comunidad

Para la prevención de la influenza durante un brote, se recomiendan 75 mg de oseltamivir una vez al día durante un máximo de 6 semanas.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en el tratamiento y la profilaxis de la gripe en pacientes con insuficiencia hepática. No se han realizado estudios de pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 60 ml/min no necesitan ajustar la dosis terapéutica y profiláctica. Con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min, el uso de oseltamivir está contraindicado. Con un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, incluidos los pacientes en hemodiálisis, esta forma farmacéutica de Flustop está contraindicada para su uso.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis, excepto en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Para los pacientes inmunocomprometidos, se está considerando la posibilidad de extender la profilaxis estacional a 12 semanas.

Forma de administración

El medicamento está diseñado para administración oral.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Las propiedades farmacocinéticas del oseltamivir, como la baja unión a proteínas plasmáticas y el metabolismo independiente del CYP450 y del sistema glucuronidasa, sugieren que las interacciones clínicamente significativas a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

En pacientes con función renal normal, no es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan oseltamivir y probenecid concomitantemente. El uso concomitante de probenecid, un potente inhibidor de la secreción de aniones tubulares renales, da lugar a un aumento de aproximadamente el doble en la concentración del metabolito activo oseltamivir.

Amoxicilina

El oseltamivir no tiene interacción farmacocinética con la amoxicilina, que se elimina por la misma vía, y se espera que el oseltamivir compita débilmente por esta vía.

Eliminación renal

Las interacciones farmacológicas clínicamente significativas que impliquen competencia por la secreción tubular renal son poco probables debido al perfil de seguridad conocido de la mayoría de estas sustancias, la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción de aniones tubulares) y sus mecanismos de excreción. Sin embargo, se debe tener precaución al prescribir oseltamivir a pacientes que usan medicamentos con un intervalo terapéutico estrecho que se excretan por la misma vía (por ejemplo, clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Más información

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito principal cuando se utiliza oseltamivir junto con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina o antiácidos (hidróxido de magnesio y aluminio y carbonato cálcico), remantadina o warfarina (en pacientes estables con warfarina que no tienen gripe).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

La enfermedad por influenza se asocia con un desarrollo adverso del embarazo y un resultado clínico para el feto con riesgo de malformaciones congénitas graves, incluidos defectos cardíacos congénitos. Un gran número de datos sobre los efectos del oseltamivir en mujeres embarazadas procedentes de informes de vigilancia posteriores a la comercialización y estudios observacionales (más de 1000 resultados cuando se utilizaron durante el primer trimestre) no indican toxicidad malformativa ni feto/neonatal del oseltamivir.

Sin embargo, en un estudio observacional en el que el riesgo de malformación general no aumentó, los resultados de los defectos cardíacos congénitos graves diagnosticados dentro de los primeros 12 meses de vida fueron mixtos. En este estudio, la proporción de pacientes con defectos cardíacos congénitos graves después de la exposición a oseltamivir durante el primer trimestre del embarazo fue del 1,76% (7 de 397 embarazos) en comparación con el 1,01% en la población de mujeres embarazadas que no tomaron oseltamivir (odds ratio 1,75; intervalo de confianza del 95%: 0,51 a 5,98). La relevancia clínica de estos hallazgos no está del todo clara, ya que los datos de este estudio son de potencia limitada. Además, el estudio no fue lo suficientemente grande como para evaluar de forma fiable determinados tipos de malformaciones graves, y las mujeres que tomaron oseltamivir y las mujeres que no lo hicieron no fueron totalmente comparables, en particular en lo que respecta a si tenían gripe o no.

No se ha identificado toxicidad reproductiva en estudios con animales.

Las mujeres embarazadas pueden tomar Flustop teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la seguridad, la patogenicidad de la cepa circulante del virus de la influenza y la condición de la mujer embarazada.

Lactancia

En ratas lactantes, el oseltamivir y su metabolito activo oseltamivir carboxilato se excretaron en la leche materna. Los datos limitados sobre los lactantes amamantados cuyas madres tomaron oseltamivir y sobre la excreción de oseltamivir en la leche materna demostraron que el oseltamivir y su metabolito activo se encontraron en la leche materna a dosis muy bajas, que están por debajo de la dosis terapéutica para lactantes. Patogenicidad de la cepa del virus de la influenza circulante y afección materna, se puede considerar el oseltamivir si existe un beneficio potencial para la madre lactante.

Fertilidad

Sobre la base de los datos preclínicos, no hay evidencia de un efecto de Flustop sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No hay ningún efecto del medicamento sobre la capacidad para conducir y operar máquinas, pero el deterioro de estas habilidades puede ser causado por el efecto del virus de la influenza en el sistema nervioso central.

Sobredosis:

Los informes de sobredosis de oseltamivir se han obtenido a partir de estudios clínicos y seguimiento posterior a la comercialización. En la mayoría de los casos, no se han reportado casos de sobredosis o eventos adversos.

Las reacciones adversas notificadas en asociación con la sobredosis fueron similares en naturaleza y frecuencia a las observadas con oseltamivir a dosis terapéuticas.

No existe un antídoto específico.

Propiedades Farmacodinámicas:

Código ATC: J05AH02

Grupo farmacoterapéutico: J: Antifecciosos para uso sistémico, J05: Antivirales para uso sistémico, J05A: Antivirales de acción sistémica, J05AH: Inhibidores de la neuroamidasa

El fosfato de oseltamivir es un profármaco del metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). El metabolito activo es un inhibidor selectivo de la neuraminidasa viral: enzimas glicoproteicas ubicadas en la superficie del virión. La actividad de la enzima viral neuraminidasa es importante para la liberación de las partículas virales formadas por las células infectadas y la posterior propagación del virus en el cuerpo.

El carboxilato de oseltamivir inhibe las neuraminidasas de los virus de la influenza A y B in vitro. El fosfato de oseltamivir inhibe el crecimiento del virus de la influenza e inhibe su replicación in vitro. El oseltamivir oral inhibe la replicación y la patogenicidad in vivo de los virus de la influenza A y B en ensayos con animales de modelos de influenza, a dosis similares a las dosis humanas de 75 mg dos veces al día.

La actividad antiviral del oseltamivir contra la influenza A y B fue confirmada por estudios experimentales con pruebas de provocación en voluntarios sanos.

La mediana de la concentración inhibitoria (IC50) de oseltamivir para la enzima neuraminidasa osciló entre 0,1 nM y 1,3 nM para la influenza A clínicamente aislada y 2,6 nM para la influenza B. Los estudios publicados han reportado valores más altos de IC50 para la influenza B, hasta 8.5 nM.

Estudios Clínicos

Tratamiento de la infección por el virus de la influenza

Esta indicación se basa en estudios clínicos de casos naturales de gripe en los que predominó la gripe A.

El oseltamivir solo es eficaz en las enfermedades causadas por el virus de la influenza. Por lo tanto, los datos del análisis estadístico se presentan solo para pacientes infectados por la influenza. En un estudio combinado de una población de pacientes con VIH positivo (ITT, por sus siglas en inglés), la eficacia primaria disminuyó en proporción al número de pacientes con VIH negativo. En toda la población tratada, se confirmó la infección por influenza en el 67 % (rango entre el 46 % y el 46 %) hasta el 74%) de los pacientes reclutados. De todos los pacientes de edad avanzada, el 64 % dio positivo para el virus de la influenza, y de todos los pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria, el 62 % dio positivo para el virus de la influenza. En todos los

ensayos clínicos de fase III, los pacientes se reclutaron solo durante la epidemia de influenza en el área.

Adultos y adolescentes mayores de 13 años

Se seleccionaron los pacientes que informaron síntomas dentro de las 36 horas, que tenían fiebre de $>37,8$ °C acompañados de al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales, dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofríos/sudoración, malestar general, fatiga o dolor de cabeza). En un análisis combinado de todos los adultos y adolescentes positivos al virus de la gripe ($n = 2413$) incluidos en el estudio de tratamiento, la administración de oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días redujo la duración media de la gripe en un día en comparación con el placebo, de 5,2 días (intervalo de confianza del 95 %: 4,9-5,5 días) a 4,2 días (intervalo de confianza del 95 %: 4,0-4,4 días; $p < 0,0001$).

La proporción de pacientes con complicaciones de las vías respiratorias inferiores que requirieron tratamiento antibiótico (principalmente bronquitis) disminuyó del 12,7% (135/1063) en el grupo placebo al 8,6% (116/1350) en los pacientes tratados con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la influenza en poblaciones de alto riesgo

La duración media de la gripe no se redujo significativamente en los sujetos de edad avanzada (>65 años) y en los pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica tratados con oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días. Vías respiratorias inferiores que requirieron tratamiento antibiótico (principalmente bronquitis) del 19% (52/268) en el grupo placebo al 12% (29/250) en los pacientes tratados con oseltamivir ($p = 0,0156$).

En los pacientes influenza positivos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica, la incidencia combinada de infecciones del tracto respiratorio inferior que requirieron tratamiento antibiótico (principalmente bronquitis) fue del 17% (22/133) en el grupo de placebo y del 14% (16/118) en el grupo de oseltamivir ($p = 0,5976$).

Tratamiento de la gripe durante el embarazo

No se han realizado estudios clínicos controlados sobre el uso de oseltamivir durante el embarazo, pero hay evidencia de un beneficio de este régimen de dosificación en esta población de pacientes, basado en datos de estudios observacionales retrospectivos y posteriores a la comercialización, en forma de menor morbilidad/mortalidad. Los análisis farmacocinéticos indican una menor concentración del metabolito activo, pero regulación de la dosis en embarazos con cepNo se recomienda el tratamiento ni la prevención de la gripe (ver Sección 5.2 Farmacocinética en grupos especiales).

Tratamiento de la influenza en niños

En un estudio de niños sanos (65% positivos para infección por gripe) de 1 a 12 años (edad media de 5,3 años) que tenían fiebre ($>37,8$ °C) junto con tos o secreción nasal, el 67% de los pacientes infectados con gripe estaban infectados con gripe A y el 33% con gripe B. El tratamiento con oseltamivir comenzó dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas, redujo significativamente el tiempo necesario para tratar la enfermedad (definida como la recuperación simultánea de la salud normal, la actividad, la fiebre, la tos y la secreción nasal) en 1,5 días (intervalo de confianza del 95%: 0,6-2,2 días; $p < 0,0001$) en comparación con el placebo. El oseltamivir redujo la incidencia de inflamación aguda del oído medio del 26,5% (53/200) en el grupo de placebo al 16% (29/183) en el grupo de oseltamivir ($p = 0,013$).

Otro estudio incluyó a 334 niños asmáticos de 6 a 12 años, de los cuales el 53,6% dieron positivo para el virus de la gripe. En el grupo tratado con oseltamivir, la duración media de la enfermedad no disminuyó significativamente. En el día 6 (el último día de tratamiento) en esta población, el volumen espiratorio forzado por 1 segundo aumentó en un 10,8% en el grupo de oseltamivir en comparación con el 4,7% en el grupo de placebo ($p = 0,0148$).

Tratamiento de la infección por influenza B

En general, el 15% de las poblaciones positivas al virus de la influenza estaban infectadas con el virus de la influenza B; según varios estudios, esta proporción osciló entre el 1 y el 33%. La duración media de la enfermedad en los pacientes con gripe B no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento en los diferentes estudios. Los datos de los 504 pacientes infectados con gripe B incluidos en todos los estudios se agruparon para su análisis. El oseltamivir redujo el tiempo necesario para que todos los síntomas se resolvieran en 0,7 días (intervalo de confianza del 95%: 0,1-1,6 días; $p = 0,022$) y la duración de la fiebre ($>37,8$ °C), tos y secreción nasal durante un día (intervalo de confianza del 95%: 0,4-1,7 días; $p < 0,001$), en comparación con placebo.

Tratamiento de la gripe en pacientes inmunodeprimidos

Un estudio aleatorizado doble ciego para evaluar la seguridad y la caracterización de los efectos del oseltamivir en el desarrollo del virus de la influenza resistente (análisis primario) en pacientes inmunocomprometidos infectados por la influenza incluyó a 151 adultos, 7 adolescentes y 9 niños para evaluar la eficacia del oseltamivir (análisis secundario, no mejorado). El estudio incluyó pacientes con trasplante de órganos sólidos [SOT], pacientes trasplantados con células madre hematopoyéticas [TCMH], pacientes VIH positivos con un recuento de células CD4+ de <500 células/mm³, pacientes que reciben terapia inmunosupresora sistémica y pacientes con una neoplasia hematológica maligna. Estos pacientes se asignaron al azar al tratamiento dentro de las 96 horas posteriores al inicio de los síntomas durante 10 días. El tratamiento se administró como una dosis estándar (75 mg o niños ajustados al peso) dos veces al día (73 pacientes, 4 adolescentes y 4 niños) o una dosis doble (150 mg o niños ajustados al peso) dos veces al día (78 pacientes). 3 adolescentes y 5 niños oseltamivir.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas (TTRS) en adultos y adolescentes fue similar entre el grupo de dosis estándar (103,4 horas [IC del 95%: 75,4-122,7]) y el grupo de dosis doble (107,2 horas [IC del 95%: 63,9-140,0]). El TTRS en niños es variado y la interpretación es bastante limitada debido al pequeño tamaño de la muestra. El número de pacientes con infecciones secundarias de los grupos de dosis estándar y dosis doble fue comparable (8,2% frente a 5,1%). En el grupo de adolescentes y pediátricos, solo un paciente (adolescente) en el grupo de dosis estándar tuvo una infección secundaria (sinusitis bacteriana).

Se realizaron estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en niños gravemente inmunocomprometidos (<12 años, $n=30$) que recibieron una dosis estándar (75 mg o ajustada al peso dos veces al día) o triple (225 mg o dos veces al día ajustada al peso) de oseltamivir durante un período de administración adaptable de 5 a 20 días, dependiendo de la duración del período de diseminación viral (duración media del tratamiento: 9 días). No se notificaron infecciones bacterianas secundarias en el grupo de dosis estándar, mientras que se notificaron infecciones bacterianas secundarias en dos pacientes (bronquitis y sinusitis) en el grupo de dosis triple.

Prevención de la gripe

La eficacia del oseltamivir para prevenir la influenza in vivo se ha demostrado en un estudio de profilaxis posterior a la exposición en familias y dos estudios de profilaxis estacional. En todos estos estudios, el primer criterio de eficacia fue la incidencia de influenza diagnosticada en laboratorio. La virulencia del virus de la influenza no es predecible y varía dentro de la región y de una estación a otra, por lo que el número necesario a tratar (NNT) también varía.

Profilaxis después de la exposición

En un estudio, las personas en contacto con pacientes con influenza (12.6% vacunados contra la influenza) comenzaron a tomar oseltamivir 75 mg una vez al día durante dos días después del inicio de los síntomas y continuaron durante 7 días. El diagnóstico de gripe en

pacientes se confirmó en 163 casos de 377. El oseltamivir redujo significativamente la incidencia de influenza clínicamente significativa en contactos de casos confirmados de influenza de 24/200 (12%) en el grupo de placebo a 2/205 (1%) en el grupo de oseltamivir (reducción del 92% [intervalo de confianza [IC] del 95%: 6-16, $p < 0,0001$]). En los contactos de casos confirmados de influenza, el número necesario a tratar fue de 10 (IC del 95% 9-12) y de 16 en todos los participantes del estudio (ITT) (IC del 95% 15-19), independientemente del estado de infección por el virus de la influenza de la fuente de infección.

La eficacia del oseltamivir en la prevención de la influenza in vivo se demostró en un estudio de profilaxis posterior a la exposición en hogares de adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, tanto como fuentes de infección como contactos. La profilaxis con oseltamivir duró 10 días. En la población general, la incidencia de influenza diagnosticada en laboratorio y clínicamente en las familias disminuyó del 20% (27/136) en el grupo no profiláctico al 7% (10/135) en el grupo profiláctico (disminución del 62,7% [IC del 95%: 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). En los hogares con fuentes de infección por gripe, la incidencia de gripe disminuyó del 26% (23/89) en el grupo de no profilaxis al 11% (9/84) en el grupo de profilaxis (disminución del 58,5% [IC del 95%: 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

En un análisis de subgrupos de niños de 1 a 12 años de edad que tuvieron una marcada reducción en la incidencia de casos de influenza diagnosticados en laboratorio y clínicamente, del 19% (21/111) en el grupo sin profilaxis al 7% (7/104) en el grupo de profilaxis (reducción del 64,4% [IC del 95%: 15,8-85,0; $p = 0,0188$]). Entre los niños que aún no estaban infectados al inicio del estudio, la incidencia de influenza diagnosticada en laboratorio y diagnosticada clínicamente disminuyó del 21 % (15/70) en el grupo sin profilaxis al 4 % (2/47) en el grupo de profilaxis (reducción del 80,1 % (IC del 95 %: 22,0-94,9; $p = 0,0206$)). En la población pediátrica, el NNT fue de 9 (IC del 95%: 7-24) para toda la población del estudio (ITT) y de 8 (IC del 95%: 6, límite superior no determinado) en la población pediátrica, contactos de fuentes confirmadas de infección por el virus de la gripe.

Profilaxis postexposición a la influenza en lactantes menores de 1 año durante una pandemia

La prevención de la influenza durante la pandemia no se ha estudiado en ensayos clínicos controlados en niños de 0 a 12 meses de edad. Para obtener información detallada sobre el modelado de exposición.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

En un análisis combinado de dos estudios que involucraron a adultos no vacunados y sanos, se demostró que 75 mg de oseltamivir una vez al día durante seis semanas redujo significativamente la incidencia de influenza clínicamente significativa de 25/519 (4.8%) en el grupo de placebo a 6/520 (1.2%) en el grupo de oseltamivir (reducción del 76% [IC del 95%: 1,6-5,7; $p = 0,0006$]) durante un brote de gripe en la población. En un estudio de ancianos que vivían en hogares de ancianos, donde el 80% de los participantes fueron vacunados en la temporada respectiva, 75 mg de oseltamivir una vez al día durante seis semanas redujo significativamente la incidencia de influenza clínicamente significativa de 12/272 (4.4%) en el grupo de placebo a 1/276 (0.4%) en el grupo de oseltamivir (reducción del 92%, 95% [IC 1,5-6,6; $p = 0,0015$]). El NNT en este estudio fue de 25 (IC del 95%: 23-62).

Prevención de la gripe en pacientes inmunodeprimidos

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo de profilaxis contra la influenza estacional en 475 pacientes inmunodeprimidos (388 pacientes con trasplante de órganos parenquimatosos [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 pacientes con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], pacientes con otras afecciones de inmunodeficiencia no se incluyeron), incluidos 18 niños de 1 a 12 años. El criterio principal de evaluación en este estudio fue la incidencia de influenza diagnosticada en laboratorio y confirmada clínicamente en cultivo y/o serológicamente (aumento de 4 veces en el título de anticuerpos). La incidencia de influenza diagnosticada clínicamente y en laboratorio fue del

2,9% (7/238) en el grupo de placebo y del 2,1% (5/237) en el grupo de oseltamivir (IC del 95%: 2,3%-4,1%; p = 0,772).

No se han realizado estudios especiales para evaluar la reducción del riesgo de posibles complicaciones.

Resistencia al oseltamivir

Estudios Clínicos

El riesgo de virus de la influenza con sensibilidad reducida o resistencia grave al oseltamivir se ha estudiado en ensayos clínicos. El tratamiento para la resistencia al oseltamivir fue más común en los niños que en los adultos, y la incidencia de resistencia osciló entre el <1% en los adultos y el 18% en los lactantes menores de 1 año. Los niños portadores del virus resistente al oseltamivir generalmente excretan el virus durante un período de tiempo más largo que los portadores del virus resistente al oseltamivir. Sin embargo, la resistencia al oseltamivir inducida por el tratamiento no afectó la eficacia del tratamiento y no causó retención a largo plazo de los síntomas de la influenza.

En general, el desarrollo de resistencia al oseltamivir fue más frecuente en pacientes adultos inmunocomprometidos tratados con oseltamivir en dosis estándar o doble durante 10 días [14,5% (10/69) en el grupo de dosis estándar y 2,7% (2/74) en el grupo de doble dosis] en comparación con los datos de estudios en pacientes adultos sin comorbilidades tratados con oseltamivir. injertos (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 el virus resistente al oseltamivir estaban infectados con el virus de la influenza A y tenían transmisión a largo plazo del virus.

La incidencia de resistencia al oseltamivir observada en niños inmunocomprometidos (<12 años) tratados con oseltamivir en dos estudios y evaluados para resistencia fue del 20,7% (6/29). De los seis niños inmunocomprometidos que resultaron ser resistentes al oseltamivir después del inicio del tratamiento, tres pacientes recibieron la dosis estándar y tres pacientes recibieron una dosis alta (dosis doble o triple) del fármaco. Padeían leucemia linfocítica aguda y tenían una edad de ≤5 años.

Incidencia de resistencia al oseltamivir en ensayos clínicos

Población de pacientes	Pacientes con mutaciones que provocan resistencia (%)	
	Fenotipado*	Genotipado y fenotipado*
Adultos y adolescentes	0,88% (21/2388)	1,13% (27/2396)
Niños (1-12 años)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Bebés (<1 años)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* No se realizó genotipado completo en ninguno de los estudios.

Prevención de la gripe

En este momento, no hay evidencia de resistencia a los medicamentos asociada con el oseltamivir en ensayos clínicos de prevención de la influenza después de la exposición (7 días), después de la exposición (10 días) y estacional (42 días) en pacientes con inmunidad normal. Durante las 12 semanas de uso profiláctico del fármaco, no se observó resistencia en los pacientes inmunocomprometidos.

Datos clínicos y observacionales

Se han encontrado mutaciones naturales asociadas con una menor susceptibilidad al oseltamivir *in vitro* en los virus de la influenza A y B aislados de pacientes no tratados con oseltamivir. Se han aislado cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir tanto de pacientes normales como inmunocomprometidos. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños tienen un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes al oseltamivir durante el tratamiento.

Los virus resistentes al oseltamivir aislados de pacientes tratados con oseltamivir y las cepas de laboratorio de los virus de la influenza resistentes al oseltamivir tenían mutaciones en la neuraminidasa N1 y N2. Las mutaciones de resistencia tendían a ser específicas de los subtipos del virus. Desde 2007, se ha identificado esporádicamente la resistencia natural asociada con la mutación H275Y de las cepas estacionales de H1N1. La susceptibilidad al oseltamivir y la propagación de estos virus varían según la estación y la localidad. En 2008, se encontró H275Y en el >99% de las cepas circulantes de gripe H1N1 en Europa. En 2009, la influenza H1N1 ("gripe porcina") fue casi uniformemente sensible al oseltamivir, con solo informes esporádicos de resistencia, tanto con el tratamiento como con la profilaxis.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Después de la administración oral de oseltamivir, el fosfato se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y es altamente convertido en un metabolito activo por las esterasas hepáticas. Al menos el 75% de la dosis oral entra en la circulación sistémica como metabolito activo, menos del 5% en la forma del fármaco original. Las concentraciones plasmáticas tanto del profármaco como del metabolito activo son proporcionales a la dosis e independientes de la ingesta de alimentos.

Distribución

En los seres humanos, el volumen medio de distribución (V_{ss}) del metabolito activo es de aproximadamente 23 litros.

La unión del metabolito activo a las proteínas plasmáticas humanas es insignificante (alrededor del 3%).

Biotransformación

El fosfato de oseltamivir es altamente convertido en el metabolito activo carboxilato de oseltamivir por las esterasas que se encuentran predominantemente en el hígado. Ni el fosfato de oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos o inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450. Los estudios *in vivo* no han revelado una conjugación de fase II de ningún componente.

Eliminación

El oseltamivir absorbido se excreta principalmente (>90%) por conversión en el metabolito activo del carboxilato de oseltamivir. El metabolito activo no se transforma más y se excreta en la orina. En la mayoría de los pacientes, la vida media plasmática del metabolito activo es de 6 a 10 horas.

El metabolito activo se excreta completamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) supera la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), lo que indica que el fármaco también se excreta por secreción tubular. Menos del 20% del fármaco radiomarcado ingerido por vía oral se excreta en las heces.

Propiedades farmacocinéticas en grupos especiales

Pacientes con deterioro de la función renal

Cuando se administran 100 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días a pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, las áreas bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) son inversamente proporcionales a la disminución de la función renal.

Pacientes con deterioro de la función hepática

Los experimentos *in vitro* han demostrado que en pacientes con patología hepática, el AUC del fosfato de oseltamivir no aumenta significativamente y el AUC del metabolito activo no disminuye.

Pacientes de edad avanzada

La concentración del metabolito activo del carboxilato de oseltamivir en pacientes de edad avanzada (65 a 78 años) es entre un 25 y un 35% más alta que en pacientes adultos menores de 65 años que recibieron oseltamivir en dosis comparables. La vida media de eliminación del fármaco en los ancianos no difiere significativamente de la de los pacientes adultos más jóvenes. Teniendo en cuenta los datos sobre el AUC del fármaco y la tolerabilidad, los pacientes de edad avanzada no requieren un ajuste de la dosis durante el tratamiento y la prevención de la gripe. Si estos pacientes no presentan insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <60 mL/min).

Niños

La farmacocinética de oseltamivir en niños mayores de 12 años es la misma que en adultos.

Embarazada

Los análisis farmacocinéticos agrupados de la población indican que la pauta de dosificación de oseltamivir descrita en la sección 4.2 da como resultado una concentración más baja (en promedio del 30% durante los trimestres) del metabolito activo en el embarazo (en comparación con las mujeres no embarazadas). Sin embargo, la concentración más baja predecible es mayor que la concentración inhibitoria (valores de IC 95) y se encuentra en el nivel terapéutico para el rango de cepas del virus de la influenza. Además, existe evidencia del beneficio de este régimen de dosificación en esta población de pacientes, basada en datos de estudios observacionales. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis durante el embarazo con el fin de tratar o prevenir la gripe.

Pacientes inmunodeprimidos

Los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que el tratamiento con oseltamivir en adultos y niños inmunocomprometidos (<18 años de edad) produce un aumento en la exposición esperada (de aproximadamente 5% a 50%) del metabolito activo en comparación con pacientes con inmunidad normal que tienen un aclaramiento de creatinina comparable. Debido al amplio espectro de seguridad del metabolito activo, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes en función de su estado inmunitario. Sin embargo, para los pacientes inmunocomprometidos y con insuficiencia renal, las dosis deben ajustarse según lo requerido en la sección de Posología.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos en dos estudios en pacientes inmunocomprometidos indican que no hay un beneficio adicional significativo con exposiciones más altas que las logradas después de la dosis estándar.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios preclínicos rutinarios de seguridad farmacológica, toxicidad crónica y genotoxicidad no han demostrado efectos nocivos en los seres humanos. Los estudios estándar de carcinogenicidad en ratas demostraron una tendencia dependiente de la dosis de aumento de la aparición de ciertos tumores que son típicos de las especies de roedores involucradas en el estudio. Al comparar los límites de concentración en estudios con ratas con las concentraciones esperadas a dosis destinadas a humanos, estos hallazgos no alteran la relación riesgo-beneficio de Flustop para las indicaciones informadas.

Se han realizado estudios de teratogenicidad en ratas y conejos a dosis de hasta 1500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se observó ningún efecto sobre el desarrollo fetal. En ratas hembras y machos, se realizó un estudio de efectos sobre la fertilidad utilizando dosis de hasta 1500 mg/kg/día; No se identificaron efectos adversos.

En un estudio prenatal y postnatal en ratas, se observó una prolongación del trabajo de parto a una dosis de 1500 mg/kg/día: la diferencia en el margen de seguridad entre la concentración alcanzada en humanos y la dosis máxima tolerada (500 mg/kg día) en ratas fue de 480 veces para el oseltamivir y de 44 veces para el metabolito activo. La concentración del fármaco en la sangre del feto de ratas y conejos fue de aproximadamente el 15-20% de la concentración materna.

En ratas lactantes, el oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche materna. Datos limitados indican que el oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche materna humana. Extrapolando de estudios en animales, los derivados humanos son 0,01 mg/día y 0,3 mg/día de oseltamivir y el metabolito activo, respectivamente.

La posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas cutáneas con oseltamivir se ha investigado en cobayas utilizando una prueba de "maximización". Aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo puro desarrollaron eritema. En los conejos, se observó irritación ocular transitoria.

En un estudio de toxicidad de dosis altas únicas de fosfato de oseltamivir (hasta 1310 mg/kg) administradas por vía oral, no se encontraron efectos adversos en ratas adultas, pero estas dosis tuvieron efectos tóxicos en ratas jóvenes de 7 días de edad, causando muertes, entre otras cosas. Estas acciones se reportaron a dosis de 657 mg/kg y más. No se informaron efectos adversos a 500 mg/kg, incluido el tratamiento a largo plazo (500 mg/kg/día hasta 7-21 días después del parto).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 10 de abril de 2025.