



FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

RIMIVAT CAPSULAS 75 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional

COMPOSICION

Cada cápsula contiene:

Oseltamivir (como fosfato) 75 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado; croscarmelosa sódica; ~~polividona~~ povidona; talco; estearato de magnesio.

Colorante FD&C rojo N°40 (C.I.16035), Colorante D&C amarillo N°10 (C.I.47005), Dióxido de titanio (C.I.77891), Colorante FD&C azul N° 1 (C.I.42090), Colorante D&C rojo N°28 (C.I.45410)

REGISTRO N° F-15.610/06

CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA

Antiviral selectivo contra el virus de la influenza.

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
N° Ref.: 4881/06
SECCIÓN REGISTRO

FARMACOLOGIA

Fosfato de oseltamivir, es una prodroga que se convierte en el organismo en oseltamivir que es la droga activa. Este metabolito es un inhibidor potente y selectivo de las neuraminidasas de los virus de la gripe. Estas enzimas están constituidas por glucoproteínas de la superficie del virión. La actividad neuraminidásica es esencial para que las partículas víricas recién formadas abandonen las células infectadas y prosiga la diseminación de virus infecciosos en el organismo.

El Oseltamivir activo inhibe las neuraminidasas de los virus de la gripe de ambos tipos: A y B. In vitro, bloquea asimismo el crecimiento de los virus gripales, e in vivo inhibe su replicación y patogenicidad. Reduce además la eliminación de los virus de la gripe A y B por medio de un mecanismo inhibidor de la liberación de virus infecciosos de las células infectadas.

22 JUN 2006

Oseltamivir administrado hasta 60 horas después del inicio de síntomas gripales, acorta significativamente (en hasta 45 horas), la duración de signos y síntomas clínicamente relevantes. En pacientes con gripe confirmada, la gravedad de esta disminuye igualmente con Oseltamivir en aproximadamente un 40%. Además, la incidencia de complicaciones asociadas a la gripe que requieren tratamiento antibiótico, disminuye en un 50% en adultos jóvenes y el 85% en pacientes ancianos. Estas complicaciones son bronquitis, neumonía y sinusitis.

En estudios sobre la gripe natural y experimental, el tratamiento con Oseltamivir no afecta a la respuesta inmunitaria humoral a la infección. No se espera tampoco que la toma de Oseltamivir influya en la respuesta de los anticuerpos a las vacunas inactivadas.

Se ha investigado exhaustivamente el potencial de resistencia vírica. La incidencia de resistencia vírica en muestras de cepas aisladas en clínica oscila en torno al 2%,



según el subtipo de virus. En los pacientes portadores de virus resistentes (con menor sensibilidad), el aclaramiento vírico de la circulación sanguínea fue normal y, por consiguiente, la probabilidad de contagio para el ser humano es probablemente también más baja.

DESTINO EN EL ORGANISMO (farmacocinética)

Oseltamivir (fosfato de oseltamivir) se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras su administración oral y se convierte ampliamente en su metabolito activo el oseltamivir por acción de las esterasas hepáticas e intestinales. Al menos el 75% de una dosis oral alcanza la circulación general en forma de metabolito activo. La exposición al profármaco y el metabolito activo son proporcionales a la dosis y no varían cuando Oseltamivir se administra junto con alimentos.

El volumen medio de distribución en equilibrio (V_e) del metabolito activo se sitúa en torno a los 23 litros en el ser humano.

El metabolito activo llega a todos los lugares fundamentales de la infección gripal, según se ha demostrado en los estudios con hurones, ratas y conejos. En estos estudios, se detectaron concentraciones antivíricas del metabolito activo en el tejido pulmonar, el líquido de lavado broncoalveolar, la pituitaria nasal, el oído medio y la tráquea tras la administración oral de fosfato de oseltamivir.

El metabolito activo apenas se une a las proteínas plasmáticas humanas (fracción de fijación a las proteínas: aprox. 3%).

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de las esterasas localizadas preferentemente en el hígado y la pared intestinal. Ni el oseltamivir ni su metabolito activo son sustrato o inhibidores de las principales isoenzimas del sistema citocromo P450. Por lo tanto, son poco probables interacciones con otros fármacos debidas a la competición por estas enzimas.

El oseltamivir absorbido se elimina principalmente (> 90%) por biotransformación en su metabolito activo. Éste, por su parte, no se metaboliza, y se elimina con la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito activo descienden con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas.

El metabolito activo se elimina casi por completo (>90%) por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la filtración glomerular (7,5 l/h), lo cual es indicativo de que, además de la filtración glomerular, interviene también un mecanismo de secreción tubular. Con las heces se elimina menos del 20% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral.

Insuficiencia renal

La administración a pacientes con insuficiencia renal de diverso grado de 100 mg de Oseltamivir dos veces al día durante cinco días, puso de manifiesto que la exposición al metabolito activo es inversamente proporcional al deterioro de la



función renal. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min dado que no hay datos sobre pacientes con insuficiencia renal y cifras de aclaramiento de creatinina inferiores a 10 mL/min, conviene extremar las precauciones cuando se administre, este fármaco a tales pacientes.

Insuficiencia hepática

Los estudios in vitro han revelado que, en presencia de insuficiencia hepática, no es de suponer que la exposición al oseltamivir crezca significativamente ni que la exposición al metabolito activo disminuya de manera significativa.

Ancianos

La exposición al metabolito activo en situación de equilibrio estacionario era un 25-33% mayor en los ancianos (edad 65-78 años) que en adultos jóvenes tratados con dosis comparables de Oseltamivir. Los valores de semivida observados en los ancianos eran similares a los registrados en los adultos jóvenes. Considerando los datos sobre exposición farmacológica y tolerabilidad, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes ancianos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Niños

Se ha estudiado la farmacocinética de Oseltamivir en un pequeño grupo de niños y adolescentes, de 5 a 18 años, tras una dosis oral única de 2 mg/kg, administrada en forma de polvo, para reconstitución. Los datos farmacocinéticos recogidos pusieron de relieve que en los niños de menor edad era más rápido el aclaramiento del profármaco y del metabolito activo que en los de mayor edad, lo cual significa una exposición más reducida a una dosis dada en mg/kg la exposición a una dosis de 2 mg/kg en niños de 5 a 8 años equivale a la de una dosis única de una cápsula de 75 mg en adultos (aproximadamente 1 mg/kg). A medida que avanza la edad, la diferencia de exposición entre niños y adultos (en mg/kg) disminuye, hasta desaparecer prácticamente después de los 12 años de edad.

INDICACIONES

Tratamiento de la gripe en pacientes mayores de 12 años. Prevención post exposición en adultos y adolescentes mayores de 13 años no vacunados que han estado en contacto con un caso de influenza clínicamente diagnosticada, en época de brote epidémico (profilaxis de contactos de hogares familiares). Especialmente recomendada en ancianos vacunados o no vacunados de casas de reposo u hogares de ancianos cuando se detecta algún caso dentro de esa comunidad.

~~Tratamiento de la gripe en adultos y niños de uno o más años de edad que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los estudios clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue gripe A.~~



Prevención de la gripe

~~Prevención post-exposición en adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad.~~

~~El uso apropiado de Rimivat 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 adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad.~~

~~Rimivat no es un sustituto de la vacuna de la gripe.~~

~~El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe deberá determinarse basándose en las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.~~

~~Infección por el virus influenza. Enfermedad gripal en adultos y niños mayores de 12 años.~~

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fosfato de oseltamivir o algún otro de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. Dado que no hay datos sobre pacientes con insuficiencia renal y cifras de aclaramiento de creatinina inferiores a 10 mL/min, conviene extremar las precauciones cuando se administre este fármaco a tales pacientes.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

No hay datos suficientes sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas. No debe utilizarse en el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre, justifique el riesgo potencial para el feto.

Clasificado dentro de la categoría C de riesgo de embarazo.

Se desconoce si oseltamivir se excreta en la leche materna, solo debería administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el lactante.

INTERACCIONES

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

La cimetidina no influye en la concentración plasmática del oseltamivir o de su metabolito activo. La coadministración de probenecida multiplica por dos, aproximadamente, la exposición al metabolito activo, como consecuencia de un



descenso de la secreción tubular de éste. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis si se administran concomitantemente fosfato de oseltamivir y probenecida. En este estudio se demostró que en la excreción renal del principio activo intervienen la filtración glomerular y la secreción tubular por vía aniónica. Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones medicamentosas clínicamente importantes.

La coadministración de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, su metabolito activo ni paracetamol.

En fosfato de oseltamivir se convierte rápidamente en su metabolito activo por acción de las esterasas localizadas preferentemente en el hígado y la pared intestinal. No son muchas las descripciones en los estudios publicados de interacciones medicamentosas debidas a la competición por las esterasas. La reducida unión de oseltamivir y el metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios in vitro demostraron que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas. Por consiguiente, no es probable que surjan interacciones medicamentosas en las que están implicadas las insoenzimas del sistema citocromo P450. De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas y vómitos. Estas reacciones son y se pueden producir con la primera dosis, por lo general.
- Insomnio, cefalea y dolor abdominal con incidencia > 1 %
- Otras reacciones adversas menos frecuentes: diarrea, mareos, fatiga, congestión nasal, dolor de garganta y tos.

SOBIREDOSIFICACION

Aunque hasta la fecha no se conoce ningún caso de sobredosificación, cabe prever que los síntomas de una sobredosis aguda consistirían en náuseas, con o sin vómitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

DOSIFICACION Y MODO DE EMPLEO

Tratamiento de la gripe

Adultos y niños mayores de 13 años, 75 mg dos veces al día, durante 5 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos primeros días siguientes a la instauración de los síntomas gripales. Rimivat puede tomarse con o sin alimentos). Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad si se toma con alimentos.



Prevención de la gripe

Prevención post-exposición en adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad: 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 7 días al menos. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días desde que se produce la exposición a un individuo infectado.

Prevención durante una epidemia de gripe en la comunidad: la dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la comunidad es de 75 mg de oseltamivir una vez al día ~~hasta seis semanas~~. **La seguridad toxicológica y de eficacia están demostradas para un periodo de hasta 6 semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dura la administración.**

Pautas posológicas especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 30 mL/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min, se recomienda reducir la dosis de Rimivat a 75 mg diarios en una toma única, administrada por espacio de 5 días. Dado que este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y cifras de aclaramiento de creatinina inferiores a 10 mL/min, ~~se recomienda extremar las precauciones cuando se administre a tales pacientes.~~ **No hay una recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia renal terminal o en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis.**

Insuficiencia hepática

~~No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.~~

La seguridad y la farmacocinética de oseltamivir no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos

No se necesitan ajustes posológicos en los pacientes ancianos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

BIBLIOGRAFIA

1. The Merck Index; 13^a edición; 2001; pág. 1233
2. Manual Farmacoterapéutico, On Line.
3. www.prvademecum.com
4. Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Martindale - The Complete Drug Referente
5. www.fda.gov