

## ANTECEDENTES OSELTAMIVIR : MONOGRAFÍA ROCHE

### PROPIEDADES

El fosfato de oseltamivir es el profármaco del metabolito activo. El metabolito activo, oseltamivir, es un inhibidor potente y selectivo de las neuroaminidasas de los virus influenza. 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 metabolito activo inhibe las neuraminidasas del virus influenza A como el B, Tamiflu® bloquea asimismo el crecimiento del virus y en vivo inhibe la replicación y patogenicidad.

Tamiflu® reduce también la eliminación de los virus influenza A y B por medio de un mecanismo inhibidor de la liberación de virus infecciosos de las células infectadas.

### FARMACOCINÉTICA

#### a. Absorción

Tamiflu (fosfato de oseltamivir) se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras su administración oral y se convierte ampliamente en su metabolito activo, 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. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y el metabolito activo son proporcionales a la dosis y no varían cuando Tamiflu se administra junto con alimentos (v. posología y modo de administración).

#### b. Distribución

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 donde se produce la infección viral, según se ha demostrado en 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, pituitaria nasal, oído medio y 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%).

#### c. Metabolismo

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 substrato 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 (v. Interacciones).

#### **d. Eliminación**

El oseltamivir absorbido se elimina principalmente (>90%) por biotransformación en su metabolito activo. Éste, por su parte, no se metaboliza, y se elimina con la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito activo descienden con una 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 clearance 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 deposiciones se elimina menos del 20% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral.

### **FARMACOCINÉTICA EN SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES**

#### **Insuficiencia renal**

La administración a pacientes con insuficiencia renal de diverso grado de 100 mg de Tamiflu 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 clearance de creatinina inferior a 30 ml/min. Dado que no hay datos sobre pacientes con insuficiencia renal y cifras de clearance de creatinina inferiores a 10 ml/min, conviene extremar las precauciones cuando se administre este fármaco a tales pacientes (v. precauciones y pautas posológicas especiales).

#### **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 (v. pautas posológicas especiales).

#### **Ancianos**

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

#### **Niños**

Se ha estudiado la farmacocinética de Tamiflu® 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 obtenidos permiten concluir que en los niños de menor edad es más rápido el clearance del profármaco y del metabolito activo comparado con 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**

Tamiflu® está indicado en el tratamiento de influenza a contar del año de edad

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis habitual**

La dosis oral recomendada de Tamiflu es de 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. Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos (v. farmacocinética), se puede mejorar la tolerabilidad con la ingestión de alimentos.

## **PAUTAS POSOLÓGICAS ESPECIALES**

### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina superior a 30ml/min. En pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, se recomienda reducir la dosis de Tamiflu® 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 clearance de creatinina inferiores a 10 ml/min, se recomienda extremar las precauciones cuando se administre a tales pacientes (v. farmacocinética en situaciones clínicas especiales y precauciones).

### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (v. farmacocinética en situaciones especiales).

### **Ancianos**

No se necesitan ajustes posológicos en pacientes ancianos (v.farmacocinética en situaciones clínicas especiales).

### **Niños**

No se ha establecido la inocuidad y la eficacia de Tamiflu en los niños. La información farmacocinética para este grupo de edad es muy reducida (v. farmacocinética en situaciones clínicas especiales). La FDA ha autorizado el uso de oseltamivir en menores de 1 año en situación de emergencia

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al fosfato de oseltamivir o algún otro de los componentes de Tamiflu.

## **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con un clearance de creatinina inferior a 30 ml/min. Dado que no hay datos sobre pacientes con insuficiencia renal y clearance de creatinina inferiores a 10 ml/min, conviene extremar las precauciones cuando se administre este fármaco a estos pacientes. (v.farmacocinética en situaciones clínicas especiales y pautas posológicas especiales).

### **Embarazo y Lactancia**

Los estudios de reproducción animal en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratógeno. En los estudios de toxicidad en la fertilidad y la función reproductora, realizados en ratas, no se observó ningún efecto sobre la fertilidad con ninguna de las dosis de oseltamivir ensayadas. Comparada con la exposición de las madres, la exposición fetal al fármaco en las ratas y los conejos fue del 15-20%.

Hasta el presente, no hay suficientes datos sobre mujeres embarazadas tratadas con Tamiflu para evaluar si el fosfato de oseltamivir puede inducir malformaciones fetales u otras formas de toxicidad fetal. Por consiguiente, Tamiflu sólo se debe utilizar durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifiquen el riesgo para el feto.

El oseltamivir y el metabolito activo pasan a la leche de las ratas, no se sabe si pasan también a la leche materna humana, pero si se extrapolan los datos obtenidos en los animales, se alcanzan unas cifras de 0,01 mg/día y 0.3 mg/día de uno y otro compuesto. Tamiflu sólo deberá utilizarse cuando los beneficios para la madre lactante justifiquen los riesgos para el niño amamantado.

## **EFECTOS ADVERSOS**

En los 943 pacientes tratados con fosfato de oseltamivir en los estudios clínicos controlados, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron náuseas y vómitos. Estas reacciones fueron transitorias y se produjeron con la primera dosis, por lo general. En la inmensa mayoría de los casos, los pacientes no abandonaron por ello el estudio.

En los estudios de tratamiento de fase III en adultos, algunos efectos secundarios fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con Tamiflu que entre los que recibían placebo.

Independientemente de la etiología, los efectos secundarios observados con una incidencia > 1% en los adultos (incluido un número reducido de ancianos) tratados con 75 mg de Tamiflu dos veces al día fueron: vómitos, náuseas (sin vómitos), insomnio, cefalea y dolor abdominal.

Con una incidencia > 1% entre los tratados con 75 mg de Tamiflu dos veces al día fueron: diarrea, mareos, fatiga, congestión nasal, dolor de garganta y tos. Se estimó que algunos de estos efectos secundarios estaban al menos remotamente relacionados con Tamiflu.

También se realizaron estudios de profilaxis de la gripe, con administración de Tamiflu durante más de seis semanas, cuando ya había gripe en la comunidad. Con una dosis de 75 mg dos veces al día, los efectos adversos observados en estos estudios eran cualitativamente similares a los registrados en los estudios de tratamiento.

## **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 probenecid 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 probenecid. 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 la de paracetamol.

En los ensayos clínicos de fase III, Tamiflu se administró junto con fármacos de uso común, como IMAOs, IECAS (enalapril, captotril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, azitromicina), antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (ranitidina, cimetidina), betabloqueadores (propranolol) y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol).

No se observaron cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los efectos secundarios.

El 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 competencia por las esterasas. La disminución de la 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 adecuado para las oxidasas de función mixta del citocromo P450, ni para las glucuroniltransferasas, por consiguiente, no hay interacciones medicamentosas en las que estén implicadas las isoenzimas del sistema citocromo P450 (v. farmacocinética).

De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Aunque hasta la fecha no se conoce ningún caso de sobredosificación, los síntomas de una sobredosis aguda son náuseas, con o sin vómitos.

Dosis únicas de hasta 1.000 mg de Tamiflu han sido bien tolerado.

## **CONSERVACIÓN**

Tamiflu no debe almacenarse a temperatura superior a 30° C.

**PRESENTACIÓN**

Envase blíster con 10 cápsulas de 75 mg de Tamiflu.

