

	Producto: Agucort - Fosfato de Osetlamivir	<div> <div> Versión el proceso interno</div> <div> P00</div> </div>
	Presentación: Polvo para susp oral	
	País/es: Argentina	
Materia : PROSPECTO	Referencias (No imprimir Fileto)	Proceso#
Medida : 360 x 250 mm	← Cotas	P00
Código de Material Nuevo : 120776-00		P01
Código Visual : 12 - 15 - 37		P02
Código de Material Anterior : 120224-00		P03
Soporte : Según Especificación		P04
Gramaje : Según Especificación		P05
Color : Negro		P06
		P07
		P08
		P09
		P10

Knight® Agucort® Fosfato de Osetlamivir

VIA ORAL
Polvo para Suspensión Oral
Venta bajo receta.
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene:
Osetlamivir fosfato (equivalente a 30 mg de Osetlamivir base).....39,40 mg
Aspartamo3.33mg
Sorbitol 20/60864,93mg
Benzoato de sodio2.33mg
Citrato de sodio dihidrato55,00mg
Dióxido de titanio..... 15,00mg
Sabor tutifruiti polvo.....5,00mg
Goma xantica..... 15,00mg
Cada ml de la suspensión reconstituida contiene 12 mg de Osetlamivir.
Volumen total de reconstitución 75 ml (10 dosis de 75 mg).

CÓDIGO ATC: J05AH02

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antiviral

INDICACIONES:
Fosfato de Osetlamivir está indicado para el tratamiento de la gripe en adultos y niños de uno o más años de edad.
Fosfato de Osetlamivir es eficaz contra la gripe de tipos A y B, pero los datos clínicos que corresponden al tratamiento del tipo B son escasos.
Fosfato de Osetlamivir está indicado para la profilaxis de la gripe de tipos A y B en adultos y adolescentes de 13 o más años de edad.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES:
Mecanismo de acción:
El Fosfato de Osetlamivir es un pro fármaco. El metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) es un potente y selectivo inhibidor de las neuraminidasas del virus de la gripe; estas enzimas son glucoproteínas situadas en la superficie del virión. La actividad enzimática de la neuraminidasa viral es esencial para la liberación a partir de la célula infectada de particulas virales nuevamente formadas, así como para la propagación de virus infecciosos en el organismo.
El metabolito activo inhibe las neuraminidasas de los virus gripales de tipos A y B. *In vitro*, las concentraciones de metabolito activo requeridas para inhibir el 50% de la actividad enzimática son del orden de algunos nanomoles. El metabolito activo inhibe igualmente el crecimiento de los virus de influenza *in vitro*, así como su replicación y su patogenicidad *in vivo*.

Farmacodinamia:
Fosfato de Osetlamivir reduce la diseminación de los virus gripales de tipos A y B al inhibir la liberación de virus infecciosos a partir de las células infectadas.

Eficacia clínica:
En el marco de los estudios sobre las infecciones gripales contraídas naturalmente o inducidas experimentalmente, el tratamiento con Fosfato de Osetlamivir no comprometió la reacción inmunitaria normal de mediación humoral. No se prevé que la administración de Fosfato de Osetlamivir influya sobre la reacción de los anticuerpos a vacunas inactivadas.

Estudios en gripe contraída naturalmente:
Tratamiento de la gripe en adultos: El tratamiento con Fosfato de Osetlamivir redujo de manera significativa, en 32 horas, la duración de los principales síntomas clínicos de la gripe. Del mismo modo, la severidad de la infección en los pacientes con gripe confirmada que tomaban Fosfato de Osetlamivir disminuyó en un 38% con respecto a los pacientes que recibían placebo. El Fosfato de Osetlamivir redujo, además, en un 50% la incidencia de las complicaciones gripales que necesitan un antibiótico en adultos jóvenes de buena salud. Estas complicaciones consistían especialmente en bronquitis, neumonía, sinusitis y otitis media. Con Fosfato de Osetlamivir tanto la duración de la excreción viral como el área bajo la curva (ABC) del título viral disminuyeron.

La duración de la afección febril disminuyó en un día aproximadamente con Fosfato de Osetlamivir. La proporción de pacientes con excreción viral el segundo y cuarto día fue también fuertemente reducida con Fosfato de Osetlamivir. Desde el punto de vista de la seguridad, no hubo ninguna diferencia entre poblaciones de riesgo y la población adulta en general.

Tratamiento de la gripe en niños: El tratamiento con Fosfato de Osetlamivir, administrado en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas, redujo en 35,8 horas la duración de la afección (plazo hasta la regresión de la tos, la congestión nasal, la fiebre y hasta volver a un estado de salud y actividad normales) con respecto al placebo. La proporción de pacientes con otitis media aguda se redujo en un 40% en

	Producto: Agucort - Fosfato de Osetlamivir	<div> <div> Versión el proceso interno</div> <div> P00</div> </div>
	Presentación: Polvo para susp oral	
	País/es: Argentina	
Materia : PROSPECTO	Referencias (No imprimir Fileto)	Proceso#
Medida : 360 x 250 mm	← Cotas	P00
Código de Material Nuevo : 120776-00		P01
Código Visual : 12 - 15 - 37		P02
Código de Material Anterior : 120224-00		P03
Soporte : Según Especificación		P04
Gramaje : Según Especificación		P05
Color : Negro		P06
		P07
		P08
		P09
		P10

los niños tratados con Fosfato de Osetlamivir respecto de la proporción registrada en aquellos que recibían placebo. Los niños tratados con Fosfato de Osetlamivir recuperaron su estado de salud normal y retomaron sus actividades habituales casi dos días antes que los que recibían placebo.

Tratamiento de la gripe en poblaciones de alto riesgo: El promedio de duración de la infección gripal no se acortó en forma significativa en los pacientes ancianos (mayores de 65 años de edad) ni en los pacientes que presentan una infección cardíaca y/o respiratoria crónicas tratados con Osetlamivir (75 mg, 2 veces por día, durante cinco días). La duración total del episodio febril se redujo a un día en los grupos tratados con Osetlamivir. En pacientes ancianos con gripe confirmada, el Osetlamivir disminuyó en forma significativa la incidencia de algunas complicaciones del aparato respiratorio inferior (bronquitis principalmente) tratadas con antibióticos.

Reducción de la sensibilidad de la neuraminidasa viral:

En las infecciones contraídas en forma natural, se comprobó el transporte transitorio de un virus gripal de tipo A cuya neuraminisada presentaba una sensibilidad reducida al carboxilato de Osetlamivir (resistencia fenotípica) en el 0,33% de los adultos y adolescentes y en el 4,0% de los niños entre uno y doce años de edad. Se observó una resistencia genotípica y fenotípica en el 5,5% de los niños. Un análisis combinado del genotipo y del fenotipo en el adulto reveló una incidencia de resistencia del 0,4%. No se demostró reducción de la sensibilidad de las neuraminidasas del virus de tipo B ni en el cultivo celular ni en los estudios clínicos. Se observó *in vitro* una resistencia cruzada entre virus mutantes resistentes al zanamivir y virus mutantes resistentes al Osetlamivir. Las informaciones disponibles no son suficientes para dar una opinión sobre el riesgo emergente de una resistencia al Osetlamivir o de una resistencia cruzada en la práctica clínica.

FARMACOCINÉTICA:
Absorción: Después de la administración oral de Fosfato de Osetlamivir, el Osetlamivir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se transforma rápidamente en su metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) por medio de las esterasas del hígado y/o de la pared intestinal. Por lo menos, el 75% de una dosis oral llega a la circulación bajo forma del metabolito activo.
Respecto de la disponibilidad sistémica del metabolito activo, la exposición al profármaco es inferior al 5%.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se modifican notoriamente con la ingesta simultánea de alimentos.

Distribución: El volumen promedio de distribución (Vss) del metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) en el hombre es de 23 litros aproximadamente. El metabolito activo alcanza todos los lugares importantes de la infección gripal, como lo demostraron los estudios en el hurón, la rata y el conejo.

En estudios, después de la administración oral de Fosfato de Osetlamivir, se encontraron concentraciones antivirales del metabolito activo en los pulmones, el líquido de lavado broncoalveolar, la mucosa nasal, el oído medio y la tráquea. La unión del metabolito activo con las proteínas plasmáticas humanas es mínima (3% aproximadamente).

Metabolismo: El Osetlamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) por acción de las esterasas localizadas esencialmente en el hígado y la pared intestinal. Ni el Osetlamivir ni su metabolito activo son sustratos o inhibidores de las principales isoenzimas del sistema citocromo P-450. Por lo tanto, es poco probable que haya interacciones con otros fármacos debidas a la competición por estas enzimas.

Eliminación: El Osetlamivir absorbido se elimina principalmente (más del 90%) por biotransformación en su metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir). Este, por su parte, no se metaboliza, y se elimina con la orina. Cuando se alcanzan las concentraciones máximas, el nivel del metabolito activo desciende con una vida media de 6 a 10 horas. El metabolito activo se elimina casi por completo por excreción renal (más del 99%). El clearance renal (18,8 l/hora) es superior al índice de filtración glomerular (7,5 l/hora), lo que indica que la secreción tubular se agrega a la filtración glomerular. Con las heces se elimina menos del 20% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral.

Farmacocinética para poblaciones especiales

Trastornos de la función renal:

Tratamiento de la gripe: La administración a pacientes con insuficiencia renal, de diverso grado, de 100 mg de Fosfato de Osetlamivir dos veces por día, durante cinco días, demostró que la disponibilidad sistémica del metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) era inversamente proporcional a la disminución de la función renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un clearance de creatinina superior a 30 ml/minuto. Por el contrario, en los pacientes cuyo clearance de creatinina se sitúa entre 10 y 30 ml/minuto, se aconseja reducir la dosis a 75 mg de Fosfato de Osetlamivir una vez por día durante cinco días. No se recomienda Fosfato de Osetlamivir en pacientes con clearance de creatinina ≤ 10 ml/minuto o con insuficiencia renal severa que necesiten hemodiálisis crónicas o una diálisis peritoneal continua.

Profilaxis de la gripe: En pacientes cuyo clearance de la creatinina se sitúa entre 10 y 30 ml/minuto, se recomienda reducir la dosis de Fosfato de Osetlamivir a 75 mg cada dos días o a 30 mg de suspensión oral diaria. No existen recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia renal severa que necesiten hemodiálisis crónica o una diálisis peritoneal continua ni para pacientes con

clearance de creatinina ≤10 ml /minuto.
Trastornos de la función hepática: Los estudios *in vitro* han revelado que, en los pacientes con insuficiencia hepática, no existe fundamento para suponer que la disponibilidad sistémica de Osetlamivir aumente significativamente ni que la disponibilidad sistémica del metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) disminuya de manera considerable.
Ancianos: La disponibilidad sistémica del metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) en situación de equilibrio estable era un 25-35% mayor en los ancianos (edad: 65-78 años) que en adultos jóvenes tratados con dosis comparables de Fosfato de Osetlamivir. Los valores de vida media observados en los ancianos eran similares a los registrados en los adultos jóvenes. Considerando los datos sobre disponibilidad sistémica y tolerancia, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes ancianos.

Niños: Se ha estudiado la farmacocinética de Fosfato de Osetlamivir en pediatría en el marco de estudios clínicos sobre la administración de dosis únicas en niños de 1 a 16 años. Se estudió la cinética durante la administración reiterada en un pequeño grupo de niños de 3 a 12 años, que participaron en un estudio clínico. Los jóvenes pacientes eliminaron tanto el Osetlamivir como su metabolito activo (carboxilato de Osetlamivir) más rápidamente que los adultos, lo que implica una menor disponibilidad sistémica para una misma dosis en mg/kg. Las dosis de 2 mg/kg implican una disponibilidad sistémica de carboxilato de Osetlamivir comparable a la obtenida en el adulto que recibe una dosis única de 75 mg bajo la forma de cápsulas (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de Osetlamivir en el niño mayor de 12 años pueden compararse con los observados en los adultos. No existen datos relativos al niño con insuficiencia renal.

Tratamiento de la gripe de tipo B: Aproximadamente el 15% de la población estudiada estaba infectada con el virus gripal de tipo B; la proporción varía de 1% al 33% según los estudios. La duración promedio de la afección en los pacientes infectados por el virus de tipo B no cambia significativamente respecto de los otros grupos terapéuticos de los diferentes estudios. Se efectuó un análisis a partir de los datos de 504 pacientes infectados por el virus de tipo B, provenientes de todos los estudios. El Osetlamivir redujo el plazo hasta la regresión del conjunto de los síntomas en 0,7 día (intervalo de confianza al 95%: 0,1-1,6 día; p = 0,022) y la duración de la fiebre (≥ 37,8°C), de la tos y el catarro en un día (intervalo de confianza al 95%: 0,4-1,7 día; p < 0,001) respecto del placebo.

Datos preclínicos:
Sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, la toxicidad durante las administraciones múltiples y la genotoxicidad, los datos preclínicos no muestran ningún riesgo particular para el hombre. Los resultados de tres estudios efectuados sobre el potencial cancerígeno [dos estudios de dos años de duración sobre la administración de Osetlamivir en ratas y ratones, así como un estudio de seis meses con el metabolito activo en ratones transgénicos (Tg: AC)] resultaron negativos, Se llevaron a cabo estudios sobre la teratogénesis en ratas y conejos con la administración de dosis que pueden alcanzar 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día respectivamente. No se observó ningún trastorno en el desarrollo embrionario/fetal. En el marco de un estudio de fertilidad en la rata con dosis que pueden alcanzar 1.500 mg/kg/día, no se observó ningún efecto adverso ni en el macho ni en la hembra. En estudios pre y posnatales en la rata con dosis de 1.500 mg/kg/día se registró una demora en el parto. El margen de seguridad terapéutica entre la exposición en el hombre y la dosis máxima eficaz (500 mg/kg/día) en la rata se multiplica por 480 para el Osetlamivir y por 44 para el metabolito activo. En la rata y el conejo, la exposición fetal al producto representó aproximadamente 15-20% de la exposición a la madre. En las ratas hembras en período de lactancia, el Osetlamivir y el metabolito activo pasan a la leche materna. No se sabe si pasan también a la leche materna en la mujer, pero según los datos disponibles en animales, se observaron concentraciones de 0,01 mg/día de Osetlamivir o sea 0,3 mg/ día de metabolito activo. Durante una prueba máxima en el cobayo se observó que el Osetlamivir podía provocar reacciones cutáneas. En aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo no formulado, apareció un eritema después de la exposición. En el conejo se observó una irritación ocular reversible. En un estudio de dos semanas en las ratas no destetadas, la administración de una dosis única de 1.000 mg/kg de Fosfato de Osetlamivir fue letal para las jóvenes ratas de siete días de vida; esto puede imputarse a la exposición inhabitualmente elevada al precursor (profármaco).

Sin embargo, una dosis de 2.000 mg/kg no fue letal para las jóvenes ratas de 14 días de vida y no se observó ningún efecto adverso significativo. No se comprobó ninguna reacción adversa con una dosis de 500 mg/kg/día cuando se administró esta dosis 7 a 21 días después del parto. Con esta dosis, la exposición del cerebro al principio activo era de aproximadamente 800 veces superior a la registrada en el niño de un año. Durante un estudio efectuado con una dosis única en ratas de 7, 14, 24 y 42 días con el fin de verificar esta observación, una dosis de 1.000 mg/ kg llevó a una exposición del cerebro al precursor (profármaco) correspondiente a una exposición de respectivamente 1.500 veces, 650 veces y 2 veces superior a la exposición del cerebro de una rata adulta (de 42 días de vida). Estos datos indican que la seguridad de la administración de Osetlamivir sólo está garantizada si la barrera hematoencefálica está completamente desarrollada.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN:
Fosfato de Osetlamivir puede tomarse con alimentos o sin ellos (*véase "Farmacocinética"*). En algunos pacientes puede mejorar la tolerancia si se administra con alimentos.

Tratamiento de la gripe: El tratamiento debe iniciarse dentro del primero o segundo día del comienzo de los síntomas gripales (sería ideal en el transcurso de las 36 primeras horas).

Instrucciones posológicas

Adultos y adolescentes: Los adultos y adolescentes de 13 o más años de edad con dificultades para tragar las cápsulas pueden ser tratados con la dosis de 75 mg de Fosfato de Osetlamivir en suspensión oral dos veces por día por espacio de 5 días.

Niños: Se recomienda el siguiente esquema posológico de Fosfato de Osetlamivir suspensión oral, adaptado en función del peso corporal, en el niño de 1 o más años de edad.

Administración:

Peso corporal	dosis recomendada por 5 días
Mayor de 15 kg	2,50 ml equivalentes a 30 mg, 2 veces por día
Entre 15 kg y 23 kg	3,75 ml equivalentes a 45 mg, 2 veces por día
Entre 23 kg y 40 kg	5,00 ml equivalentes a 60 mg, 2 veces por día
Mayor a 40 kg	6,25 ml equivalentes a 75 mg, 2 veces por día

Con el envase de Agucort, se provee una jeringa de 10 ml graduada para dispensar el producto.

Los niños que pesen más de 40 kg, que no presenten dificultades para tragar, pueden también tomar 75 mg de Fosfato de Osetlamivir, dos veces por día, en forma de cápsulas.

Dosis Presentación	30 mg en 2,5 ml	45 mg en 3,75 ml	60 mg en 5,0 ml	75 mg en 6,25 ml
Frasco con 30 g	25 dosis por frasco	16 dosis por frasco	12 dosis por frasco	10 dosis por frasco

Se recomienda anotar la fecha de vencimiento de la suspensión lista para su uso en la etiqueta del frasco (conservación de la suspensión reconstituida: 10 días en refrigerador (2-8°C).

Profilaxis de la gripe: La dosis oral recomendada de Fosfato de Osetlamivir para la profilaxis de la gripe después de un contacto cercano con una persona infectada es de 75 mg, 1 vez por día, durante por lo menos 7 días. La profilaxis debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al contacto. La dosis recomendada a título profiláctico durante una epidemia de gripe es de 75 mg, 1 vez por día. Se demostró la seguridad y la eficacia durante un período que se extiende hasta seis semanas. El efecto profiláctico se mantiene durante todo el tiempo que se toma el medicamento.

Instrucciones posológicas especiales:
Pacientes con insuficiencia renal:

Tratamiento de la gripe: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 30 ml/minuto. Por el contrario, en pacientes con clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/minuto se recomienda reducir la posología a 75 mg de Fosfato de Osetlamivir, 1 vez por día, durante 5 días. No se recomienda Fosfato de Osetlamivir en pacientes cuyo clearance de creatinina es ≤ 10 ml/minuto, ni con insuficiencia renal severa que requieran hemodiálisis crónicas o una diálisis peritoneal continua. No existen recomendaciones posológicas para niños con insuficiencia renal.

Profilaxis de la gripe: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 30 ml/minuto. En pacientes con clearance de creatinina comprendido entre 10 y 30 ml se recomienda reducir la posología a 75 mg de Fosfato de Osetlamivir cada dos días o a 30 mg de suspensión oral por día. No se recomienda Fosfato de Osetlamivir en pacientes con insuficiencia renal severa que requieran hemodiálisis crónicas o una diálisis peritoneal continua, ni en pacientes con clearance de creatinina ≤ 10 ml/minuto.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de Fosfato de Osetlamivir en pacientes con insuficiencia hepática en la administración terapéutica ni en la profilaxis.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis de Fosfato de Osetlamivir en pacientes ancianos en la administración terapéutica ni en la profilaxis.

Niños: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Fosfato de Osetlamivir en niños menores de un año (véase "Farmacocinética"). Por tal motivo, no debe utilizarse en niños menores de un año.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
Precauciones:

No esta probada la eficacia de Fosfato de Osetlamivir en caso de afección debida a otros virus que no sean los virus de la gripe de los tipos A y B. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Osetlamivir administrado en forma terapéutica en los niños menores de un año. Por tal motivo no debe utilizarse en niños menores a un año. No existen datos respecto de la seguridad y la eficacia del Osetlamivir en pacientes con un estado de salud severa o inestable que pueda necesitar internación. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del Osetlamivir en el tratamiento o la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos. No se ha establecido la eficacia terapéutica del Osetlamivir en pacientes con afección

cardíaca y/o respiratoria crónica. En esta población de pacientes no se comprobó ninguna diferencia entre el grupo tratado y el grupo placebo desde el punto de vista de la incidencia de las complicaciones.

Fosfato de Oseltamivir no reemplaza la vacuna antigripal. El empleo de Fosfato de Oseltamivir no debe influir sobre la decisión de la vacunación anual en un determinado paciente. La protección contra la gripe sólo se mantiene mientras se administra Fosfato de Oseltamivir. Fosfato de Oseltamivir debe tomarse como tratamiento terapéutico o como profilaxis sólo si los datos epidemiológicos confiables indican que el virus comienza a circular en la población. Se recomienda ajustar las dosis tanto a nivel terapéutico como en la profilaxis en pacientes con clearance de creatinina entre 10 y 30 ml/minuto. No se recomienda Fosfato de Oseltamivir en pacientes cuyo clearance de creatinina es menor de 10 ml/minuto ni con insuficiencia renal severa que requieran hemodiálisis crónicas o una diálisis peritoneal continua. No existen recomendaciones posológicas para el niño con insuficiencia renal.

El polvo de Fosfato de Oseltamivir para preparar una suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Dos tomas diarias de 45 mg de Oseltamivir cada una corresponden a un aporte de 2,6 g de sorbitol. Para las personas que presenten gran intolerancia a la fructosa esta cantidad excede el límite superior del aporte diario recomendado de sorbitol.

Efectos sobre conducir vehículos y manejar maquinarias: No se comprobó ninguna influencia sobre la aptitud para conducir vehículos o manejar maquinarias. No obstante, es conveniente tener en cuenta las repercusiones de la infección gripal.

Embarazo y lactancia:

Embarazo: Los ensayos de reproducción animal en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. En dosis tóxicas en las hembras (1.500 mg/kg/día) se comprobó un leve retraso en el crecimiento de las aún no destetadas en dos de los tres estudios pre y postnatales en la rata y se demoró el trabajo de parto.

Se llevaron a cabo estudios de fertilidad y de toxicidad de la reproducción en ratas. Con las dosis estudiadas de Oseltamivir no se registro ningún efecto sobre la fertilidad. Comparada con la exposición en 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 Fosfato de Oseltamivir para poder evaluar si puede inducir malformaciones fetales y efectos adversos en el feto. Por consiguiente, Fosfato de Oseltamivir solo debe utilizarse en el embarazo en caso de necesidad absoluta.

Lactancia: En las ratas hembras en periodo de lactancia, el Oseltamivir y el metabolito activo (carboxilato de Oseltamivir) pasan a la leche materna. Se ignora si el Oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche materna en la mujer que amamanta. A partir de una extrapolación de los datos de la experimentación animal la cantidad estimada es de 0.01 mg / día y 0.3 mg / día respectivamente para cada una de las sustancias. Durante el tratamiento con Fosfato de Oseltamivir, es conveniente suspender la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos provenientes de estudios clínicos

Estudios terapéuticos en adultos: En distintos estudios sobre el tratamiento contra la gripe en adultos (pacientes que recibieron un placebo o Fosfato de Oseltamivir a razón de 75 mg o 150 mg). los efectos adversos que se informaron con mayor frecuencia consistieron en náuseas y vómitos: estas reacciones fueron transitorias y se produjeron por lo general después de la primera dosis. En la mayoría de los casos, los pacientes no debieron abandonar el tratamiento. En la posología recomendada de 75 mg 2 veces por día, 3 pacientes se retiraron del estudio por presentar náuseas y otros tres por vómitos. Algunos efectos secundarios fueron mas frecuentes entre los pacientes tratados con Fosfato de Oseltamivir que entre los que recibían placebo, las Tablas 2 y 3 sintetizan los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia con la administración de las dosis recomendadas a título terapéutico o profiláctico. Se refiere a adultos jóvenes de buena salud y a pacientes de riesgo (en los que el riesgo de complicaciones gripales es creciente, especialmente en ancianos, pacientes con cardiopatía clínica o enfermedad crónica de las vías respiratorias). Independientemente de la causa, los efectos adversos presentados con una frecuencia superior o igual al 1%, más a menudo en pacientes tratados con Fosfato de Oseltamivir que en los que recibieron placebo, fueron los siguientes: náuseas, vómitos, dolores abdominales y cefalea.

Tabla 2. Resumen de los efectos adversos observados en nueve estudios clínicos en > 1% de los pacientes tratados con Fosfato de Oseltamivir 2 veces por día, por una gripe contraída naturalmente

Efectos adversos	Tratamiento	
	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg 2 veces/día (n = 1.057)
Náuseas (sin vómitos)	71(6,8%)	113 (10,7%)
Vómitos	32(3,0%)	85(9,0%)
Diarrea	84(8,0%)	58(5,5%)
Bronquitis	52(5,0%)	39(3,7%)
Dolores abdominales	21(3,0%)	23(2,2%)
Mareos	31(3,0%)	20 (1,9%)

Cefaleas	16(1,5%)	17(1,6%)
Tos **	12(1,1%)	10(0,9%)
Insomnio	10(1,0%)	11(1,0%)
Bronquitis aguda	10(0,1%)	11(1,0%)
Vertigo	6(0,6%)	9(0,9%)
Fatiga **	7(0,7%)	8(0,8%)

Tabla 3. Profilaxis

Efectos adversos	Profilaxis	
	Placebo (n =1.434)	Oseltamivir 75 mg 1 vez/día (n = 1.480)
Náuseas (sin vómitos)	56 (3,9%)	104 (7,0%)
Vómitos	15 (1,0%)	31 (2,1%)
Diarrea	38 (2,6%)	48 (3,2%)
Bronquitis	17 (1,2%)	11 (0,7%)
Dolores abdominales	23 (1,6%)	30 (2,0%)
Mareos	21 (1,5%)	24 (1,6%)
Cefalea	251 (17,5%)	298 (20,1%)
Tos*	86 (6,0%)	83 (5,6%)
Insomnio	14 (0,1%)	18 (1,2%)
Bronquitis aguda	1 (0,0%)	0 (0,0%)
Vertigo	3 (0,2%)	4 (0,3%)
Fatiga**	107 (7,5%)	117 (7,9%)

Se registraron todos los efectos adversos observados en los estudios terapéuticos con una frecuencia superior a 1% en pacientes que tomaron 75 mg de Oseltamivir, 2 veces por día.

*** Estos efectos adversos ya no responden a criterios utilizados para incluir entre las reacciones adversas más frecuentemente mencionadas en el grupo terapéutico. Sin embargo, debido al carácter exhaustivo de estas menciones continúan figurando, ya que aparecían en una versión anterior de esta tabla basada en datos más restringidos. Globalmente, el perfil de tolerancia en los pacientes de riesgo fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes de buena salud.*

Estudios sobre la profilaxis de la gripe:

En total, 3.434 personas (adolescentes, adultos sanos y ancianos) participaron en estudios de Fase III sobre la profilaxis de la gripe. Entre ellos, 1.480 recibieron Oseltamivir en la dosis recomendada de 75 mg, 1 vez por día, por espacio de 6 semanas. A pesar de este prolongado periodo de administración, los efectos adversos fueron cualitativamente muy similares a los observados en los estudios terapéuticos (Tabla 2). Los efectos adversos registrados en los estudios de prevención, con mayor frecuencia con Fosfato de Oseltamivir que con placebo, y en mayor medida en los estudios terapéuticos, son los siguientes: dolores, rinorrea, dispepsia e infecciones del aparato respiratorio superior. La diferencia de incidencia de estos efectos adversos entre Fosfato de Oseltamivir y el placebo, no obstante, inferior al 1%. No se notó ninguna diferencia clínicamente significativa entre el perfil de tolerancia en los 942 ancianos que recibieron Fosfato de Oseltamivir o un placebo y el de una población más joven.

Estudios terapéuticos en niños:

En total, 1.032 niños de 1 a 12 años de edad (698 de buena salud de 1 a 12 años y 334 pacientes asmáticos de 6 a 12 años) evaluados sobre el Oseltamivir administrado contra la gripe a título terapéutico; 515 niños fueron tratados con la suspensión oral de Oseltamivir. Los efectos adversos observados en más de 1% de los niños se indican en la Tabla 4. El efecto adverso señalado con mayor frecuencia es el vómito. Otras reacciones frecuentemente registradas en los niños consistieron en dolores abdominales, epistaxis, otalgias y conjuntivitis. En general, estos episodios observados una sola vez desaparecieron a pesar de proseguir el tratamiento con la misma posología y no provocaron en la mayoría de los casos el abandono del tratamiento.

Tabla 4. Efectos adversos observados en ≥ 1% de los niños que participaron en los estudios de Fase III sobre el tratamiento con Oseltamivir por una gripe contraída naturalmente.

Efectos adversos	Placebo (n=517)	Oseltamivir 2 mg/kg (n= 515)
Vómitos	9,3%	15,0%
Diarrea	10,6%	9,5%
Dolores abdominales	3,9%	4,7%
Náuseas	4,3%	3,3%
Otitis media	11,2%	8,7%
Neumonía	3,3%	1,9%
Sinusitis	2,5%	1,7%
Bronquitis	2,1%	1,6%
Asma (incluye agravación)	3,7%	3,5%
Epistaxis	2,5%	3,1%
Otalgias	1,2%	1,7%
Trastornos del tímpano	1,2%	1,0%
Dermatitis	1,9%	1,0%
Linfadenopatía	1,5%	1,0%
Conjuntivitis	0,4%	1,0%

Experiencia posterior a la comercialización:

Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos: En raros casos, se observaron

reacciones de hipersensibilidad, tales como alergias cutáneas (dermatitis, dermatitis medicamentosa, eczema, urticaria) y en muy raros casos se observó, eritema multiforme exudativo y síndrome de Stevens Johnson. También se registraron en raras ocasiones alergias, reacciones anafilácticas o anafilactoides, así como edema facial.

Trastornos hepato biliares: En muy raros casos se observó, hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas, en pacientes con síndrome de gripe. Se informaron casos aislados de pancreatitis, edema de Quincke, edema de laringe, broncoespasmo, edema facial, eosinofilia, leucopenia y hematuria.

INTERACCIONES:

De la información proporcionada por los estudios de farmacología y farmacocinética sobre el Oseltamivir se deduce que no es probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas. Las esterasas principalmente ubicadas en el hígado transforman casi totalmente al Oseltamivir en su metabolito activo (carboxilato de Oseltamivir). La literatura menciona muy escasas interacciones basadas en una competencia a nivel de las esterasas. La débil ligadura entre el Oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas sugiere que son improbables las interacciones por privación del medicamento. Los estudios *in vitro* demostraron que ni el Oseltamivir ni su metabolito activo son sustratos propicios para las oxidasas mixtas del citocromo P450, ni para las glucuroniltransferasas.

De acuerdo con el mecanismo de acción, no existen fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales. La cimetidina, que es un inhibidor no específico de las isoenzimas del citocromo P-450 y que competiría con los medicamentos básicos o catiónicos a nivel de la secreción tubular en el riñón, no influye sobre la concentración plasmática del Oseltamivir o de su metabolito activo. Son poco probables las interacciones medicamentosas clínicamente significativas con medicamentos que modifiquen el pH gástrico (antiácidos) o que se eliminen por vía de las isoenzimas del citocromo P-450. Son poco probables interacciones medicamentosas clínicamente importantes que impliquen una competición a nivel de la secreción tubular en el riñón, teniendo en cuenta el amplio margen de seguridad terapéutica ya conocido de la mayoría de estos fármacos, las características de eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción de estas vías. Sin embargo, se recomienda prudencia en la coadministración de fármacos con escaso margen de seguridad terapéutica y que se excretan activamente por vía renal (cloropropamida, metotrexato, fenilbutasona, por ejemplo). La administración simultánea de probenecid aumenta al doble la disponibilidad sistémica del metabolito activo, porque disminuye la secreción tubular activa en el riñón. Teniendo en cuenta el amplio margen de seguridad terapéutica del metabolito activo, no es necesario ajustar la dosis cuando se administre Fosfato de Oseltamivir junto con probenecid. La coadministración de amoxicilina no altera las concentraciones plasmáticas de los dos productos, lo cual implica que sólo hay una escasa competición a nivel de la vía de eliminación aniónica. Rara vez, se señalaron interacciones con el ganciclovir que se excreta también por vía tubular, durante el periodo de farmacovigilancia después de su comercialización. La administración simultánea de paracetamol no modifica las concentraciones plasmáticas de Oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. La coadministración de Oseltamivir (75 mg, 2 veces por día, por espacio de 4 días) y una dosis única de 900 mg de aspirina no produjo modificaciones importantes en los parámetros farmacocinéticos del Oseltamivir, de su metabolito activo (carboxilato de Oseltamivir) y del ácido acetilsalicílico. Cuando se administraron en forma conjunta una dosis única de 150 mg de Oseltamivir y una dosis (mixta de un antiácido a base de hidróxido de aluminio / hidróxido de magnesio o una dosis única de un antiácido a base de carbonato de calcio, paracetamol, ácido salicílico o cimetidina) no se presentó ninguna modificación significativa de los parámetros farmacocinéticos del Oseltamivir o de su metabolito activo. Se administró Fosfato de Oseltamivir en forma terapéutica y profiláctica junto con fármacos de uso común como inhibidores de la ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, azitromicina, eritromicina y doxiciclina), antagonistas de los receptores H2 (ranitidina, cimetidina), betabloqueantes (propranolol), xantinas (teofilina), simpatomiméticos (pseudoefedrina), opiáceos (codeína), corticosteroides, broncodilatadores por inhalación y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y paracetamol). No se observó ninguna modificación del perfil y de la frecuencia de los efectos adversos en la coadministración de Fosfato de Oseltamivir y estos fármacos.

SOBREDOSIFICACION:

Aunque hasta la fecha no se conoce ningún caso de sobredosis, es posible que los síntomas de una sobredosis aguda consistan en náuseas, con o sin vómitos. Con la ingestión de dosis únicas de hasta 1.000 mg de Fosfato de Oseltamivir, de un grupo de seis, una persona sana presentó náuseas y otras vómitos que duraron dos días. Un envase de 30 gramos de Agucort contiene en total 900 mg de Oseltamivir.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBRE DOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA DR RICARDO GUTIERREZ, TEL (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO G. POSADAS; TEL. (011) 4658-7777 Y (011) 4654-6648.

“Este medicamento no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase”.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema medico actual. No se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe expendirse bajo receta medica, y no puede repetirse sin nueva receta”

PRESENTACIÓN:

Agucort Polvo se presenta en envases por 30 g, acompañado de una jeringa para dosificación.

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente menor a 30° C.

El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 10 días, conservada en refrigerador a una temperatura entre 2°C y 8°C.

AGITESE BIEN ANTES DE USAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

Fecha de la Ultima Revisión: Mayo 2010.

Modo de preparación de la suspensión oral

ADVERTENCIA
Fenilketonúricos: Este producto contiene aspartamo, por lo tanto no debe ser administrado a pacientes fenilketonúricos.



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad medicinal autorizada por el ministerio De salud. Certificado N°: 51680
 Elab. en: Galicia 2652, C.A.B.A, Argentina.
 Para **Laboratorio LKM S.A.** Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.
 Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.