



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

Agosto de 2009

Para: **PROFESIONALES SANITARIOS**

De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

Información para los Profesionales de la Salud: Aspectos generales y de Seguridad del Antiviral Oseltamivir en la profilaxis y tratamiento de la influenza A H1N1

Aspectos farmacológicos generales del Oseltamivir:

El oseltamivir está clasificado farmacológicamente como un agente antiviral, inhibidor de neuraminidasa, está aprobado para la venta bajo prescripción médica, en dos formas farmacéuticas como oseltamivir fosfato: en cápsulas de 75 mg y polvo para suspensión oral a una concentración final de 12 mg/ml. Se trata de un **profármaco** y requiere conversión metabólica a su forma activa, oseltamivir carboxilato. El mecanismo de acción aceptado es la inhibición de la enzima neuraminidasa codificada por el virus, con lo que se interferiría con las etapas de agregación y liberación de partículas virales desde las células infectadas.

El oseltamivir es ampliamente absorbido en el tubo digestivo (más del 75%), y se metaboliza extensamente a oseltamivir carboxilato, que constituye la especie química predominante en la circulación sistémica. La farmacocinética se mantiene lineal (no se satura) en el rango de dosis aprobado para uso clínico, y la presencia de alimento no interfiere significativamente con la absorción.

La activación metabólica se realiza por esterasas hepáticas, y ni la droga padre ni su metabolito son sustratos del sistema microsomal CYP 450. La vida media del oseltamivir es breve (1-3 hs) y del oseltamivir carboxilato (6-10 hs), se excreta más del 90% en la orina como oseltamivir carboxilato, en un proceso que involucra filtración glomerular y secreción tubular renal y menos del 20% de una administración oral se elimina a través de las heces.

<http://farmacoymedicina.blogspot.com/2009/07/oseltamivir-farmacologia-en-tiempos-de.html>

El aclaramiento renal de oseltamivir carboxilato se reduce con una disminución de la función renal, un incremento en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo pueden esperarse en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/minuto).

El aclaramiento de oseltamivir y oseltamivir carboxilato está aumentado en los pacientes pediátricos jóvenes comparado con los adultos. Este aclaramiento total disminuye en forma lineal con un incremento en la edad (hasta los 12 años de edad); la farmacocinética a los doce años de edad o más es similar a la de los adultos.

No hay datos adecuados del uso de oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, embrio / fetal o desarrollo postnatal. Oseltamivir no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir debería utilizarse durante la lactancia sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante amamantado.

American Society of Health- System Pharmacist, AHFS DRUG INFORMATION, 2007, Pág. 769-775.

Datos de Seguridad de Oseltamivir:

Oseltamivir está aprobado para el tratamiento y la prevención de la influenza en adultos y niños a partir del año de edad. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia dentro de dos días de la primera aparición de los síntomas. Un uso más tardío podría asociarse con reducción significativa de la actividad antiviral.

Ante la pandemia declarada oficialmente por la OMS y basándose en que los beneficios que se pueden obtener son mayores a los riesgos potenciales, las Autoridades de regulación de Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y Europa (EMA), han **autorizado** el uso de emergencia de Oseltamivir en niños menores de 1 año, mujeres embarazadas y en período de lactancia y de Zanamivir en embarazadas y en período de lactancia.

Los niños menores de 1 año enfrentan un riesgo más elevado de sufrir complicaciones por la influenza, en particular los menores de 6 meses.

Dado el riesgo de la influenza en niños pequeños y la escasez de datos con Oseltamivir, los niños menores de 1 año deben ser tratados bajo estricta supervisión médica y los menores de 3 meses en el ámbito hospitalario.

No se recomienda la quimioprofilaxis en menores de 3 meses a menos que la situación se considere crítica.

<http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=60781>

La Agencia Española de Medicamentos en nota informativa para los profesionales sanitarios del 08/05/09, titulada: *Uso de Oseltamivir y Zanamivir en niños de cualquier edad, en mujeres gestantes y mujeres en periodo de lactancia y en personas con problemas de deglución*. En dicha nota informativa se señala con respecto al uso de oseltamivir en **niños menores de un año**: La información disponible respecto al uso de oseltamivir en niños menores de 1 año es limitada. Sin embargo, en caso de una situación pandémica declarada por la OMS por el virus de la nueva gripe A/H1N1 o si la situación epidemiológica nacional o la situación clínica concreta así lo requiriesen se hacen recomendaciones posológicas.

<http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir.htm>

En el caso de las mujeres gestantes o con probabilidad de estarlo se señala:

En estudios realizados en animales (rata y conejo) tanto oseltamivir como zanamivir no han mostrado tener efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal, pero no hay datos suficientes en seres humanos que indiquen que son medicamentos seguros para el feto. Tampoco se tiene información sobre los posibles efectos adversos para la madre, el feto o el recién nacido en fases avanzadas del embarazo. Por esta razón, la ficha técnica autorizada de ambos medicamentos establece que no se deben utilizar en mujeres gestantes a menos que los beneficios potenciales para la madre justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Por tanto, la recomendación de la AEMPS es que en los **casos confirmados o sospechosos** susceptibles de ser tratados con oseltamivir o zanamivir se realice una valoración individual y que se inicie tratamiento si el grado de afectación de la madre así lo aconseja, o bien presenta otros factores de riesgo que puedan propiciar la aparición de complicaciones. Es importante informar a la paciente y compartir con ella la decisión de iniciar o no el tratamiento.

Más información en: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm

<http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir.htm>

En el caso del uso de antivirales en mujeres lactantes:

El uso de oseltamivir o de zanamivir no está contraindicado durante la lactancia. Se sabe que en algunas especies ambos medicamentos pasan a la leche materna, pero se desconoce si esto ocurre igual en humanos. En todo caso las extrapolaciones que se han realizado de animales a humanos indican que la cantidad que se administraría al niño es muy baja (0,01 mg/día y 0,3 mg/día de oseltamivir y su metabolito activo, respectivamente). Las fichas técnicas de ambos medicamentos recomiendan administrar el medicamento solo cuando los beneficios superen a los potenciales riesgos. Por todo ello, se recomienda seguir las mismas instrucciones dadas para mujeres gestantes.

<http://www.agemed.es/actividad/documentos/notasPrensa/notaOseltamivir-Zanamivir.htm>

Reacciones adversas de oseltamivir:

Las mismas son las reacciones adversas más comunes señaladas en la ficha técnica del producto Tamiflu®:

Reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en el grupo de oseltamivir) notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización:

Clasificación por órgano y por sistema Intervalo de frecuencia Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentan la Reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75mg bid (n= 1.057)	Placebo (n=1.050)	Oseltamivir 75mg od (n= 1.057)	Placebo (n=1.050)
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i>				
Alucinaciones	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy Frecuentes:</i>				
Dolor de cabeza	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Frecuentes:</i>				
Insomnio	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Poco frecuentes:</i>				
Convulsiones	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i>				
Náuseas	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Frecuentes:</i>				
Vómitos	8 %	3 %	2 %	1 %
Dolor abdominal	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrea	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i>				
Dermatitis	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eccema	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i>				
Mareo	2 %	3 %	2 %	2 %
Cansancio	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Bronquitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronquitis aguda	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecciones del tracto respiratorio superior	0 %	0 %	8 %	8 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i>				
Vértigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i>				
Tos	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/H-402-PI-es.pdf>

Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños (≥ 1 % en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y 10 % en ensayos de prevención)

Clasificación por órgano y por sistema Intervalo de frecuencia Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentan la Reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg (n = 99)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Asma (incluyendo empeoramiento) Epistaxis	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes: Vómitos Diarrea Frecuentes: Náuseas Dolor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Trastornos oculares Frecuentes: Conjuntivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes: Trastorno del oído Trastorno de la membrana timpánica	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Infecciones e infestaciones Frecuentes: Neumonía Sinusitis Bronquitis Otitis media	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Linfadenopatía	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/H-402-PI-es.pdf>

Recientemente se publicó en **Eurosurveillance, Volumen 14, Número 30, 30 de julio de 2009**, una comunicación rápida titulada: Adherencia a Oseltamivir y los efectos secundarios entre los niños de tres escuelas de Londres afectados por la gripe A (H1N1) v, mayo de 2009 - basado en una encuesta transversal por Internet. Este informe describe los resultados de una sección transversal de una encuesta anónima sobre el cumplimiento y los efectos secundarios de oseltamivir cuando se ofrece para la profilaxis, entre los alumnos de una primaria y dos escuelas secundarias con casos confirmados de gripe A (H1N1) v en Londres en abril -mayo de 2009. El enlace se envió a 256 escolares, con una tasa de respuesta global del 40% (103/256); 35% (43/122) en la escuela primaria, y el 42% (28/66) y 47% (32/68) en las escuelas secundarias, respectivamente. Menos de la mitad (48%) de los escolares de primaria completó un ciclo completo, en comparación con las tres cuartas partes (76%) de los escolares de secundaria. Más de la mitad (53%) de todos los escolares, recibiendo profilaxis con oseltamivir informó uno o más efectos secundarios. Síntomas gastrointestinales se informó en un 40% de los niños y el 18% informó de un leve efecto secundario neuropsiquiátricos. Los resultados confirman la evidencia anecdótica de la mala adherencia, aportando información oportuna para

ayudar a la toma de decisiones, y formó parte del cuerpo de la creciente evidencia que ha contribuido a los cambios en la política para restringir el uso generalizado de la profilaxis para los contactos de las escuelas de casos confirmados de gripe A (H1N1) c.

Las reacciones adversas (RAM)

Más de la mitad (53%, 45/85) de todos los escolares, en profilaxis con oseltamivir informó uno o más efectos secundarios. El síntoma más frecuente informado en general fue náuseas (29%), seguido de dolor de estómago / calambres (20%) y problemas para dormir (12%).

Efectos secundarios gastrointestinales (definida como uno o más de los siguientes síntomas - náuseas / náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago / calambres) se informó en un 40%, y casi uno de cada cinco niños en edad escolar (18%) informaron un efecto secundario neuropsiquiátricos (uno o más de los siguientes síntomas - pobre concentración o no pueden pensar con claridad, problemas para dormir, sensación de aturdido / confundido, malos sueños / pesadillas, comportamiento extraño). Un efecto adverso neuropsiquiátrico fue más comúnmente reportado por escolares de secundaria (20%) que de primarias (13%).

Un componente clave de la terapia y profilaxis de la gripe es la posibilidad del desarrollo de resistencia. La magnitud y la duración de las concentraciones de inhibidores de la neuraminidasa en el sitio de la infección se cree que son un factor importante para determinar la probabilidad de resistencia de los virus de la gripe a los fármacos.

Concentraciones bajas de drogas, sólo bloquean en parte la replicación viral y resulta en una supresión subóptima del virus lo que podría aumentar el riesgo de crear un entorno de virus resistentes. Según este estudio, no todos los que comenzaron un curso de oseltamivir para la profilaxis completaron ese curso. Si bien algunos informaron suspender el curso debido a los efectos secundarios, otros informaron de hacerlo debido a las preocupaciones acerca de la eficacia de oseltamivir y su necesidad. Tal adherencia incompleta a la recomendada de oseltamivir podría contribuir al desarrollo de virus resistentes.

Los hallazgos del estudio formaron parte del cuerpo de la creciente evidencia de que han contribuido al cambio de política en el Reino Unido. El actual consejo del Reino Unido es limitar la profilaxis antiviral en las escuelas para el pequeño número de contactos considerados de mayor riesgo. Otros estudios se han previsto en otras escuelas en Londres para proporcionar más información acerca de las actitudes de los niños incluidos y la percepción de los padres a los riesgos asociados a la gripe A (H1N1) v, así como los comportamientos y la aplicación práctica de la profilaxis antiviral en la actual gripe A (H1N1) v. Además, estos estudios exploran el posible papel de los mecanismos psicológicos en la generación de "reacciones adversas".

Kitching A, Roche A, Balasegaram S, Heathcock R, Maguire H. Oseltamivir adherence and side effects among children in three London schools affected by influenza A(H1N1)v, May 2009 – an internet-based cross-sectional survey . EuroSurveill. 2009; 14(30): pii=19287. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19287>

Panamá:

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia no se han recibido reportes de casos de reacciones adversas que involucren oseltamivir. Sin embargo nos mantenemos monitorizando los acontecimientos relacionados con la seguridad que se puedan presentar a nivel nacional e internacional con este grupo de fármacos.

Como parte de las medidas de gestión del riesgo, se está trabajando en un protocolo de farmacovigilancia intensiva para el Oseltamivir, el cual nos permitirá un seguimiento más estrecho de la seguridad de este fármaco.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia le recomienda al personal de salud hacer uso racional de los medicamentos antivirales usados en la profilaxis y tratamiento de la Influenza, evitemos el surgimiento de resistencias virales a causa del uso inadecuado e irracional de estos fármacos. Es muy importante la supervisión y seguimiento de la terapia de los pacientes para mejorar cumplimiento y adherencia en su terapia.

Finalmente le solicitamos reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y terapéuticas al Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud.

ED-----última línea-----

“Cambio en la salud, un compromiso de todos”

APARTADO POSTAL 0816-06812; PANAMÁ, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa