



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **0472**

BUENOS AIRES, **20** ENE 2011

VISTO el Expediente nº 1-47-20291-09-5 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada VELTAMIR / OSELTAMIVIR.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley Nº 16.463, Decreto reglamentario Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición
28



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0472

ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos nº 1.490/92 y nº 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND
S.A.C.I.F. para la especialidad medicinal que se denomina VELTAMIR /
OSELTAMIVIR la nueva forma farmacéutica de POLVO PARA
SUSPENSION ORAL, según datos característicos del producto que se
detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte
Integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de
modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá
correr agregado al Certificado Nº 53225 en los términos de la
Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos
obrantes de fojas 261 a 332.

ARTICULO 4º.- Inscribese la nueva forma farmacéutica autorizada en el
RF



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **0472**

Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5º. - Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original; cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente nº 1-47-20291-09-5

DISPOSICIÓN Nº

Nº
27

0472

Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**0472**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53225, y de acuerdo con lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: VELTAMIR
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: OSELTAMIVIR
- FORMA FARMACÉUTICA: POLVO PARA SUSPENSION ORAL
- CONCENTRACIÓN: OSELTAMIVIR FOSFATO (EQUIVALENTE A OSELTAMIVIR 30 mg) 39,4 mg.
- EXCIPIENTES: SORBITOL 912,09 mg, GOMA XANTICA 6,25 mg, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 7,5 mg, BENZOATO DE SODIO 2,25 mg, SACARINA SODICA 6,25 mg, DIOXIDO DE TITANIO 18,75 mg, SUPRESOR DE AMARGOS 2,5 mg, SABOR MIX DE FRUTAS 5 mg.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO DE VIDRIO TIPO III AMBAR + JERINGA DOSIFICADORA CUERPO DE PP Y EMBOLO DE PEAD, CONTENIENDO 30 g.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA MENOR A 30°C. RECONSTITUIDO: DIEZ (10) DÍAS,

R²



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A.N.M.A.T.

CONSERVADO A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C.

- CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: Virgilio 844/856, C.A.B.A. (DONATO ZURLO Y CIA S.R.L. - ETAPA DE ELABORACION COMPLETA); Galicia 2652, C.A.B.A. (LABORATORIO FRASCA S.R.L. - ETAPA DE ELABORACION A GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) y en Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo. de San Fernando (VICROFER S.R.L. - ETAPA DE ELABORACION COMPLETA).
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 5345/06.
- Expediente trámite de autorización 1-47-1588-06-1.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Certificado de Autorización n° 53225, en la Ciudad de Buenos Aires, **20 ENE 2011**

Expediente n° 1-47-20291-09-5

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°

AP
RP

0 4 7 2

Dr. Otto A. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

49

4. PROYECTO DE RÓTULO

VELTAMIR
OSELTAMIVIR FOSFATO 12 mg/ml
Polvo para suspensión oral

Industria Argentina
Vencimiento

Venta bajo receta
Lote

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene:

Oseltamivir fosfato (equivalente a 30 mg de Oseltamivir)	39,40 mg
Sorbitol	912,10 mg
Goma xántica	6,25 mg
Citrato de sodio dihidrato	7,50 mg
Benzoato de sodio	2,25 mg
Sacarina sódica	6,25 mg
Dióxido de titanio	18,75 mg
Supresor de amargos	2,50 mg
Sabor mix de frutas	5,00 mg
Total	1000,00 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura menor a 30° C.

Después de la reconstitución, la suspensión puede ser conservada en heladera (2°C-8°C) durante 10 días.

PRESENTACIÓN

Envase por 30 g acompañado de jeringa para dosificación.

50

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

LABORATORIOS DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L.
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.
LABORATORIOS VICROFER S.R.L.

Fecha de última revisión:/...../.....

51

5. PROYECTO DE PROSPECTO

VELTAMIR
OSELTAMIVIR FOSFATO 12 mg/ml
Polvo para suspensión oral

Industria Argentina
Vencimiento

Venta bajo receta
Lote

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene:

Oseltamivir fosfato (equivalente a 30 mg de Oseltamivir)	39,40 mg
Sorbitol	912,10 mg
Goma xántica	6,25 mg
Citrato de sodio dihidrato	7,50 mg
Benzoato de sodio	2,25 mg
Sacarina sódica	6,25 mg
Dióxido de titanio	18,75 mg
Supresor de amargos	2,50 mg
Sabor mix de frutas	5,00 mg
Total	1000,00 mg

Código ATC: J05AH02

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antigripal. Inhibidor del virus de la influenza (virus de la gripe).

INDICACIONES

-Tratamiento de la gripe

En pacientes de 1 año de edad o mayores que presentan los síntomas típicos de la gripe, cuando el virus de la influenza está circulando en la comunidad. La eficacia ha sido demostrada cuando el tratamiento es iniciado dentro de los dos días de la aparición de los síntomas. Esta indicación está basada en estudios clínicos de gripe que tiene lugar naturalmente en la cual la infección predominante es por influenza A.

52

-Prevención de la gripe

Prevención a la postexposición en individuos de 1 año de edad o mayores después de haber tenido contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente cuando el virus de la influenza está circulando en la comunidad.

El uso apropiado de oseltamivir para prevención de la gripe debe ser determinado caso por caso según las circunstancias y la población que requiera protección. En situaciones excepcionales (por ej., en caso de desajustes entre las cepas del virus circulantes y las de la vacuna y una situación pandémica) puede considerarse la prevención estacional en individuos de 1 año de edad o mayores.

Oseltamivir está indicado para la prevención postexposición en niños menores a 12 meses de edad durante una brote pandémico de influenza.

Oseltamivir no es sustituto de la vacunación para la influenza.

El uso de antivirales para el tratamiento y la prevención de la gripe debe ser determinado sobre la base de recomendaciones oficiales. Las decisiones respecto del uso de antivirales para el tratamiento y profilaxis deben considerar el conocimiento adquirido acerca de las características de los virus de influenza circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y diferentes poblaciones de pacientes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: Oseltamivir es una prodroga que requiere de hidrólisis para convertirse en la forma activa, oseltamivir carboxilato. El mecanismo de acción propuesto para este agente es por inhibición selectiva de la enzima neuraminidasa del virus de la influenza, que es una glicoproteína hallada en la superficie del virión. La actividad de la enzima viral neuramidinasa es importante tanto para la entrada viral hacia las células no infectadas como para la liberación de las partículas del virus recientemente formadas, y para la distribución posterior de los virus infecciosos en el organismo. Oseltamivir carboxilato inhibe la neuramidinasa de los virus de influenza A y B *in vitro*. Oseltamivir fosfato inhibe la infección del virus de influenza y la replicación *in vitro*. Oseltamivir, administrado oralmente, inhibe la replicación de los virus de influenza A y B y la patogenicidad *in vivo* en modelos animales de infección de influenza a exposiciones similares que las alcanzadas en el hombre con 75 mg dos veces al día.

La actividad antiviral de oseltamivir para influenza A y B es sostenida por estudios de desafío experimentales en voluntarios sanos.

Los valores de IC 50 (concentración inhibitoria 50) de la enzima neuramidinasa por oseltamivir para influenza A aislada clínicamente tuvieron un rango entre 0,1 nM a 1,3 nM y para influenza B fue de 2,6 nM. Han sido observados valores de IC50 más altos para influenza B hasta una mediana de 8, 5 nM en ensayos publicados.

Sensibilidad reducida a la neuramidinasa viral

No hubo evidencia de emergencia de resistencia a la droga asociada con el uso de oseltamivir en estudios clínicos realizados hasta la fecha en la prevención de la influenza postexposición (7 días), postexposición dentro de grupos hogareños (10 días) y estacionales (42 días).

El riesgo de emergencia de los virus de influenza con susceptibilidad reducida o resistencia franca a oseltamivir ha sido examinado durante estudios clínicos. Todos los pacientes que portaron virus resistentes a oseltamivir transitoriamente, aclararon el virus normalmente y no mostraron deterioro clínico.

Pacientes con mutaciones de resistencia (%)		
Población de pacientes	Determinación de fenotipos*	Determinación de geno y fenotipos*
Adultos y adolescentes	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* La determinación completa de genotipos no se llevó a cabo en todos los estudios.

La tasa de emergencia de resistencia puede ser más alta en los grupos de menor edad, y en pacientes inmunosuprimidos. Se ha encontrado que los virus resistentes a oseltamivir aislados de pacientes tratados con oseltamivir y cepas de laboratorio de virus de influenza resistentes a oseltamivir contienen mutaciones en N1 y N2 neuramidinasas. Las mutaciones de resistencia tienden a ser específicas a un subtipo viral (incluyendo aquellos encontrados en variantes H5N1).

Han sido detectadas mutaciones que ocurren naturalmente en virus de influenza A/H1N1 asociadas con susceptibilidad reducida a oseltamivir *in vitro*, en pacientes que, basados en la información reportada, no han sido expuestos a oseltamivir. El alcance de la reducción en la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de aquellos virus parecen variar estacional y geográficamente.

Tratamiento de la infección de la influenza

Oseltamivir es efectivo sólo contra la enfermedad causada por virus de influenza. Los análisis estadísticos fueron presentados por lo tanto sólo para sujetos infectados con influenza. En la población del estudio de tratamiento acumulada, que incluye tanto sujetos positivos a la influenza como negativos a la influenza, la

54

eficacia primaria se redujo proporcionalmente al número de individuos negativos a la influenza. En la población de tratamiento total, la infección por influenza fue confirmada en el 67% (rango 46 % a 74 % de los pacientes reclutados. De los sujetos más viejos, el 64% fue positivo a la influenza y de aquellos con enfermedad cardíaca crónica o respiratoria, el 62 % fue positivo a la influenza. En todos los estudios de tratamiento en fase III, los pacientes fueron reclutados sólo durante el período en la cual la influenza estuvo circulando en la comunidad local.

Adultos y adolescentes de 13 años de edad o mayores: Los pacientes reunieron los requisitos necesarios si reportaron dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, tuvieron fiebre mayor a 37,8 °C, acompañados por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y por lo menos un síntoma sistémico (mialgia, escalofríos/sudores, malestar, fatiga o cefalea). En análisis acumulados de todos los adultos y adolescentes positivos a la influenza (N = 2413) enrolados dentro de los estudios de tratamiento, oseltamivir 75 mg dos veces al día, durante 5 días, redujo la duración media de la enfermedad de la gripe en aproximadamente un día de 5,2 días (95% CI 4,9 - 5,5 días) en el grupo placebo a 4,2 días (95% CI 4,0 - 4,4 días; $p \leq 0,0001$)

La proporción de sujetos que desarrollaron complicaciones específicas del tracto respiratorio bajo (especialmente bronquitis) tratados con antibióticos se redujo de 12,7% (135/1063) en el grupo placebo a 8,6 % (116/1350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de influenza en poblaciones de alto riesgo: La duración media de la enfermedad por influenza en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica que reciben oseltamivir 75 mg dos veces al día durante 5 días no se redujo significativa. La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los pacientes ancianos positivos a influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de las complicaciones del tracto respiratorio bajo (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos de un 19% (52/268) en el grupo placebo al 12% (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

En pacientes positivos a influenza con insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, la incidencia combinada de complicaciones del tracto respiratorio más bajo (especialmente bronquitis) tratado con antibióticos fue de 17% (22/133) en el grupo placebo y de 14% (16/118) en la población tratada con oseltamivir ($p=0,5976$).

Tratamiento de la influenza en niños: en un estudio de chicos sanos (65% positivos a influenza) de 1 a 12 años (edad promedio 5,3 años) que tuvieron fiebre ($\geq 37,8^{\circ}$ C) más tos o coriza, 67% de los pacientes positivos a influenza fueron infectados con influenza A y el 33 % con influenza B. El tratamiento con oseltamivir, que comenzó dentro de las 48 horas de la aparición de los síntomas,

redujo significativamente el tiempo de libertad de la enfermedad (definido como el regreso simultáneo a la salud y actividad normal y el alivio de la fiebre, tos y coriza) por 1,5 días (95% CI 0,6 - 2,2 días; $p < 0,0001$) comparado con placebo. Oseltamivir redujo la incidencia de otitis aguda de 26, 5% (53/200) en el grupo placebo a 16% (29/183) en los niños tratados con oseltamivir ($p = 0,013$).

Un segundo estudio se completó en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad de los cuales el 53% eran positivos a la influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la duración mediana de la enfermedad no se redujo significativamente. Para el día 6 (el último día del tratamiento) FEV₁ aumentó por 10,8 % en el grupo tratado con oseltamivir comparado con el 4,7% del placebo ($p = 0,0148$) en esta población.

Tratamiento de la infección con influenza B: En general, el 15% de la población positiva a la influenza fue infectada por influenza B en un rango de 1 a 33 % de los estudios individuales. La duración media de la enfermedad en sujetos infectados con influenza B no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento en estudios individuales. Los datos de 504 sujetos infectados por influenza B se acumularon a través de todos los estudios para análisis. Oseltamivir redujo el tiempo para alivio de todos los síntomas en 0,7 días (95 % CI 0,1 -1,6 días; $p = 0,022$) y la duración de la fiebre (37,8 °C), tos y coriza por un día (95% CI 0,4 -1,7 días; $p < 0,001$) comparado con el placebo.

Prevención de la influenza

La eficacia de oseltamivir en prevenir la enfermedad de la gripe que ocurre naturalmente ha sido demostrada en un estudio de prevención postexposición hogareño y dos estudios de prevención estacionales. El parámetro de eficacia primario para todos los estudios fue la incidencia de la influenza confirmada por laboratorio. La virulencia de la epidemia de influenza no es predecible y varía dentro de la región de estación a estación, por lo tanto el número necesario para tratar en orden para prevenir un caso de enfermedad por influenza varía.

Prevención postexposición: en un estudio en contactos (12,6% vacunado contra influenza) de un caso índice de influenza, oseltamivir 75 mg una vez al día comenzó dentro de los días de inicio de los síntomas en el caso índice y continuó durante siete días. La influenza fue confirmada en 163 de los 377 casos. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la enfermedad de gripe clínica que ocurre en los contactos de casos de influenza confirmados de 24/200 (12%) en el grupo placebo de 2/205 (1%) en el grupo oseltamivir ([reducción del 92%, 95% CI 6 -16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario para tratar en contactos de casos de influenza verdadera fue de 10 (95 % CI 9 -12) y fue 16 (95 % CI 15 -19) en la población total a pesar del estado de la infección en caso índice.

La eficacia de oseltamivir en prevenir la enfermedad de la gripe que ocurre naturalmente ha sido demostrada en un estudio de prevención postexposición hogareño que incluyó adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, ambos como

56

casos índices y como contactos familiares. El parámetro de eficacia primario para este estudio fue la incidencia de influenza clínica confirmada por laboratorio en los estudios hogareños. La profilaxis con oseltamivir duró por 10 días. En la población total, hubo una reducción en la incidencia de influenza hogareña clínica confirmada por laboratorio del 20% (27/236) en el grupo que no recibió prevención al 7% (10/135) en el grupo que recibió prevención (reducción del 62,7% [95% CI 26,0 - 81,2; $p = 0,0042$]). En casos índices hogareños infectados con influenza, hubo reducción en la incidencia de influenza del 26% (23/89) en el grupo que no recibió prevención al 11% (9/84) en el grupo que recibió prevención (reducción del 58,5% [95% CI 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

De acuerdo al análisis del subgrupo en niños de 1 a 12 años de edad, la incidencia de gripe clínica confirmada por laboratorio entre niños, fue reducido significativamente del 19% (21/111) en el grupo que no recibió prevención al 7% (7/104) en el grupo que recibió prevención (reducción del 64,4 % [95. % CI 15,8 - 85,0; $p = 0,0188$]). Entre los niños que no estaban todavía emitiendo virus en el estado basal, la incidencia de la influenza clínica confirmada por laboratorio se redujo del 21 % (15/70) en el grupo que no recibió prevención al 4% (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1% [95% CI 22,0-94,9; $p = 0,0206$]). El número necesario para tratar del total de la población pediátrica fue 9 (95% CI 7-24) y 8 (95% CI 6, límite más alto no estimable) en la población total y en contactos pediátricos de casos índices infectados, respectivamente.

Prevención durante una epidemia de influenza en la comunidad: En un análisis acumulado de otros dos estudios llevados a cabo en no vacunados como adultos sanos, oseltamivir 75 mg una vez al día durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad de gripe del 25/519 (4,8%) en el grupo placebo a 6/520 (1,2%) en el grupo de oseltamivir (reducción del 76% [95% CI 1,6-5,7; $p = 0,0006$]) durante una epidemia de influenza en la comunidad. El número necesario para ser tratado en este estudio fue 28 (95% CI 24 -50).

Un estudio en ancianos viviendo en residencias de tercera edad, donde el 80% de los participantes recibieron vacunas en la estación del estudio, oseltamivir 75 mg una vez al día administrada durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad de gripe clínica de 12/272 (4,4%) en el grupo placebo a 1/276 (0,4%) en el grupo de oseltamivir (reducción del 92% [95% CI 1,5-6,6; $p = 0,0015$]). El número necesario para ser tratado en este estudio fue 25 (95% CI 23 - 62).

No se realizaron estudios específicos para asegurar la reducción en el riesgo de complicaciones.



Laboratorios
RICHMOND

VELTAMIR



57

FARMACOCINÉTICA

Absorción y biodisponibilidad: Oseltamivir es fácilmente absorbido desde el tracto gastrointestinal luego de la administración oral de oseltamivir fosfato (prodroga) y extensamente convertido en oseltamivir carboxilato por esterasas hepáticas. Al menos el 75% de una dosis oral alcanza el sistema circulatorio en forma de oseltamivir carboxilato. La exposición de la prodroga es menor que el 5% respecto del metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas de tanto la prodroga como el metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se ven afectados por la coadministración con comida.

Distribución: El volumen promedio de distribución en el estado estacionario de oseltamivir carboxilato es de aproximadamente 23 litros en humanos, un volumen equivalente al líquido corporal extracelular. Ya que la actividad de la neuramidinasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los sitios de la distribución del virus de influenza.

Unión a proteínas: La unión del oseltamivir carboxilato a las proteínas plasmáticas humanas es baja (3%).

Metabolismo: Oseltamivir es extensamente convertido a oseltamivir carboxilato por esterasas localizadas predominantemente en el hígado. Estudios *in vitro* demostraron que ni el oseltamivir ni su metabolito activo oseltamivir carboxilato son sustratos o son inhibidos por las isoformas del citocromo P450. Tampoco se identificaron *in vivo* conjugados u otros compuestos de fase 2.

Eliminación: Oseltamivir es eliminado principalmente (más del 90%) por metabolización a oseltamivir carboxilato. No se metaboliza más y se elimina por orina. La vida media de oseltamivir es de 1 a 3 horas y la del oseltamivir carboxilato de 6 a 10 horas luego de la administración oral. El oseltamivir carboxilato es eliminado enteramente (más del 90%) por excreción renal. El clearance renal (18,8 l/h) excede a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), indicando que también ocurre una secreción tubular, sumada a la filtración glomerular. Menos del 20% de una dosis oral es eliminado por heces.

Niños

Niños de 1 año de edad o mayores: La farmacocinética de oseltamivir ha sido evaluada en estudios farmacocinéticos de una dosis simple en niños de edad entre 1 a 16 años. La farmacocinética de dosis múltiples fue estudiada en un pequeño número de niños inscriptos en un estudio de eficacia clínica. Los niños más pequeños eliminaron la prodroga y su metabolito activo más rápidamente que los adultos, resultando en una exposición más baja para una dosis en mg/kg dada. Dosis de 2 mg/kg resultan en exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables con aquellas alcanzadas en adultos que reciben una dosis simple

de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). La farmacocinética de oseltamivir en niños mayores de 12 años es similar a la de los adultos.

Niños menores a 12 meses de edad: Hay pocos datos farmacocinéticos y de seguridad acerca de niños menores a 2 años de edad. Los modelos farmacocinéticos fueron tomados usando estos datos en conjunto con los datos de estudios en adultos y niños mayores a 1 año de edad. Los resultados demostraron que las dosis de 3 mg/kg dos veces al día para niños de entre 3 a 12 meses de edad y 2, 5 mg/kg dos veces al día para niños de entre 1 a 3 meses de edad proveen exposiciones similares a las exposiciones que demostraron ser clínicamente eficaces en adultos y niños mayores a 1 año de edad. Actualmente, no hay datos disponibles en niños menores a 1 mes de edad que hayan usado oseltamivir.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION

Tratamiento de la gripe:

El tratamiento debe comenzar dentro de los dos días de aparición de los síntomas de la gripe.

Para adolescentes (13 a 17 años edad) y adultos: La dosis recomendada es de 75 mg dos veces por día durante 5 días por vía oral.

Para niños mayores a 1 año de edad y para niños de 2 a 12 años de edad: La dosis recomendada de oseltamivir suspensión oral se indica en la tabla. Los siguientes esquemas de dosis ajustados por peso se recomiendan para niños de 1 año de edad o mayores.

Peso corporal	Dosis recomendada durante 5 días	Dosis recomendada durante 5 días (expresada en volumen)
≤ 15 kg	30 mg dos veces al día	2,5 ml dos veces al día
>15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día	3,8 ml dos veces al día
>23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día	5 ml dos veces al día
>40 kg	75 mg dos veces al día	6,2 ml dos veces al día

Los niños que pesan más de 40 kg y que están en condiciones de masticar cápsulas pueden recibir el tratamiento con la dosis para adultos con cápsulas de 75 mg dos veces al día durante 5 días como una alternativa a la dosis recomendada de la suspensión de oseltamivir.

Para niños menores a 12 meses de edad: La dosis recomendada para niños menores a 12 meses de edad está comprendida entre 2 mg/kg 3 mg/kg dos veces al día durante un brote pandémico de influenza. Esta dosis se basa en datos farmacocinéticos limitados que indican que esas dosis proveen

exposiciones plasmáticas de la droga en la mayoría de los pacientes similares a aquellas observadas como clínicamente eficaces en niños de 1 año de edad y adultos.

En la tabla siguiente se muestra el esquema de dosis recomendado ajustado según peso para el tratamiento de niños menores a un año de edad.

Edad	Dosis recomendada durante 5 días
> 3 meses a 12 meses	3 mg/kg dos veces al día
> 1 mes a 3 meses	2,5 mg/kg dos veces al día
0 a 1 mes*	2 mg/kg dos veces al día

* No hay datos disponibles respecto de la administración de oseltamivir a niños menores a un mes de edad.

Prevención de la gripe:

Prevención postexposición:

Para adolescentes de 13 a 17 años y adultos: La dosis recomendada para la prevención de la influenza luego de un contacto estrecho con un individuo infectado es de 75 mg por día durante 10 días. La terapia debe empezar lo más pronto posible dentro de los dos días de exposición al individuo infectado.

Para niños mayores a 1 año de edad y niños de 2 a 12 años de edad: La dosis recomendada de oseltamivir para la prevención postexposición es:

Peso corporal	Dosis recomendada durante 10 días	Dosis recomendada durante 5 días (expresada en volumen)
≤ 15 kg	30 mg una vez al día	2,5 ml una vez al día
>15 kg a 23 kg	45 mg una vez al día	3,8 ml una vez al día
>23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día	5 ml una vez al día
>40 kg	75 mg una vez al día	6,2 ml una vez al día

Los niños que pesen más de 40 kg y que estén en condiciones de masticar cápsulas pueden recibir prevención con cápsulas de 75 mg una vez al día durante 10 días.

Para niños menores a 12 meses de edad: La dosis de profilaxis recomendada para niños menores a 12 meses durante un brote pandémico de influenza es la mitad de la dosis de tratamiento diaria. Esto se basa en los datos clínicos en niños > 1 año de edad y en adultos que exhiben que una dosis de profilaxis equivalentes a la mitad del tratamiento diario es clínicamente eficaz para la prevención de la influenza.

La siguiente tabla muestra el esquema de dosis para profilaxis ajustado por peso recomendado para niños menores a 1 año de edad:

60

Edad	Dosis recomendada durante 10 días
> 3 meses a 12 meses	3 mg/kg una vez al día
> 1 mes a 3 meses	2,5 mg/kg una vez al día
0 a 1 mes*	2 mg/kg una vez al día

* No hay datos disponibles respecto de la administración de oseltamivir a niños menores a un mes de edad.

La administración de oseltamivir a niños menores a un año de edad debe basarse en la decisión del médico luego de considerar el beneficio potencial de la profilaxis versus los riesgos potenciales al niño.

Prevención durante una epidemia de gripe en la comunidad:

La dosis recomendada para la prevención de gripe en la comunidad es de 75 mg (una cápsula) una vez al día durante 6 semanas.

Posología en poblaciones especiales

Posología en insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis ni para tratamiento ni prevención en pacientes con disfunción hepática. No se llevaron estudios en pacientes pediátricos con problemas hepáticos.

Posología en insuficiencia renal:

-Tratamiento de la gripe: El ajuste de la dosis es recomendada para adultos con insuficiencia renal severa. Las dosis recomendadas se detallan en la tabla siguiente:

Clearance de creatinina	Dosis recomendada para tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg una vez al día ó 30 mg de suspensión dos veces al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
Pacientes con diálisis	No recomendado

-Prevención de la gripe

El ajuste de dosis se recomienda para adultos con insuficiencia renal severa como se detalla en la tabla siguiente:

Clearance de creatinina	Dosis recomendada para tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días ó 30 mg de suspensión una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
Pacientes con diálisis	No recomendado

Posología en ancianos

No se requiere ajuste de dosis a menos que haya evidencia de insuficiencia renal severa.

Posología en pacientes pediátricos

No hay suficiente datos clínicos disponibles en niños con insuficiencia renal para poder hacer cualquier recomendación de dosis.

Modo de preparación de la suspensión oral



1- Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para dispersar el polvo del mismo.



2- Llenar el frasco de Veltamir con agua potable hasta la marca indicada en el mismo.



3- Volver a tapar el frasco y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.



4- Agregar nuevamente agua potable hasta la marca indicada en el frasco y volver a agitar.



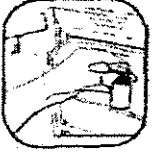
5- Destapar el frasco y colocar el adaptador para la jeringa.



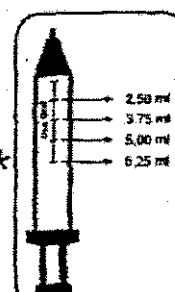
6- Colocar la jeringa en el adaptador, invertir el frasco y aspirar con el émbolo el volumen indicado.



7- Tapar el frasco y limpiar convenientemente la jeringa luego de utilizarla.



8- Conservar en heladera a temperatura entre 2-8 °C.



Con el envase de Veltamir polvo para suspensión oral, se provee una jeringa de 10 ml graduada para dispensar el producto.



Laboratorios
RICHMOND

VELTAMIR



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

CONTRAINDICACIONES

Oseltamivir está contraindicado en todos los pacientes que tengan hipersensibilidad conocida a la droga o a alguno de sus componentes.

ADVERTENCIAS

Oseltamivir es efectivo sólo contra la enfermedad causada por los virus de la influenza. No hay evidencia de eficacia de oseltamivir en cualquier otra enfermedad causada por otros agentes que no sean el virus de la influenza.

No hay información disponible respecto de la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con cualquier condición médica suficientemente severa o inestable que pueda ser considerada riesgo inminente para requerir hospitalización.

La seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes inmunocomprometidos no ha sido establecida, tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe.

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de los sujetos con insuficiencia cardíaca crónica y/o respiratoria. No hubo diferencias en la incidencia de las complicaciones entre el tratamiento y el grupo placebo en esta población.

Oseltamivir no es sustituto de la vacunación contra el virus de la influenza. El uso de oseltamivir no debe afectar la evaluación de individuos para la vacunación anual contra la influenza. La protección contra la gripe dura sólo mientras oseltamivir es administrada. Oseltamivir debe ser usado para el tratamiento y prevención de la gripe sólo cuando hay información epidemiológica confiable que indica que el virus de la influenza está circulando en la comunidad.

Insuficiencia renal grave

El ajuste de dosis está recomendado tanto para el tratamiento como para la prevención en adultos con insuficiencia renal grave. No hay datos suficientes disponibles en niños con insuficiencia renal para hacer alguna recomendación de dosificación.

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros o intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de reacciones serias en la piel. Cuando esto sucede, oseltamivir debe interrumpirse rápidamente.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de aparición de reacciones adversas hepáticas serias. Se debe interrumpir la administración de oseltamivir y realizar control de la función hepática cuando los pacientes tardan en recuperarse de una probable gripe o sufren una recaída. Ese control hepático debería identificar tanto a aquellos pacientes cuyos desórdenes hepáticos no han sido diagnosticados previamente porque se presumía que tenían gripe, como a aquellos que están desarrollando una reacción adversa a oseltamivir. Oseltamivir no provee ningún beneficio en esta situación y su interrupción puede evitar consecuencias más serias.

PRECAUCIONES

Generales: Según estudios publicados, no hay evidencia de la eficacia del producto en enfermedades causadas por otros agentes que no sean los virus de la influenza.

No hay información disponible acerca de la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con un estado clínico suficientemente grave o inestable que pueda considerarse de riesgo inminente o requiera hospitalización.

No se estableció la eficacia ni la seguridad de la droga tanto en el tratamiento como en la prevención de la influenza en pacientes inmunocomprometidos.

No se estableció la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y/o insuficiencia respiratoria. No se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones entre los grupos tratamiento y placebo en esta población.

Interacción con otras drogas u otras formas de interacción

Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, como la baja unión a proteínas plasmáticas y el metabolismo independiente de los sistemas de CYP450 y glucuronidasas, sugieren que son improbables interacciones clínicamente significativas con otras drogas por estos mecanismos.

No se requirió ajuste de dosis cuando se coadministra con probenecid en pacientes con función renal normal. La coadministración de probenecid, un potente inhibidor de la ruta aniónica de secreción tubular renal, resulta en aproximadamente un aumento de dos veces en la exposición al metabolito activo de oseltamivir.

64

Oseltamivir no tiene interacción cinética con amoxicilina, la que es eliminada vía la misma ruta, sugiriendo que la interacción de oseltamivir con esta ruta es débil.

Las interacciones de drogas clínicamente importantes que involucran competición por secreción tubular renal son improbables, debido al margen de seguridad conocida para la mayoría de las sustancias, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción de estas rutas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se prescribe oseltamivir en sujetos que toman agentes que se coexcretan con un margen terapéutico estrecho (ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

No se observaron interacciones farmacocinéticas entre oseltamivir o su metabolito principal cuando se coadministra oseltamivir con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina o con antiácidos (hidróxido de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio).

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Los datos preclínicos no revelaron peligro especial para humanos basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida y genotoxicidad. Los resultados de los estudios convencionales de carcinogenicidad en roedores, mostraron una tendencia hacia un aumento dosis dependiente en la incidencia de algunos tumores que son típicos para las cepas de roedores usadas. Considerando los márgenes de exposición en relación a la esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el riesgo-beneficio de oseltamivir en sus indicaciones terapéuticas adoptadas.

Los estudios teratológicos han sido conducidos en ratas y conejos a dosis de hasta 1500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se observaron efectos en el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas hasta una dosis de 1500 mg/kg/día no demostró efecto adverso en ningún sexo. En estudios pre y postnatales de ratas, la parición prolongada se advirtió a 1500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición humana y la dosis más alta de no efecto (500 mg/kg/día) en ratas es 480 veces para oseltamivir y 44 veces para el metabolito activo, respectivamente. La exposición fetal en las ratas y conejos fue aproximadamente un 15 a 20 % de aquel de la madre.

Un potencial de sensibilización de la piel debido a oseltamivir fue observado en un test de maximización en cerdos de Guinea. Aproximadamente el 50% de los animales tratados con un principio activo no formulado mostraron eritema luego de desafiar los animales inducidos. Se detectó irritación reversible de los ojos de los conejos.



Laboratorios.
RICHMOND

VELTAMIR



65

Mientras dosis simples orales altas de oseltamivir fosfato no tuvieron efecto en ratas adultas, tales dosis causaron toxicidad en cachorros de ratas de 7 días de edad, que incluyó la muerte. Estos efectos se observaron a dosis de 657 mg/kg y mayores. A 500 mg/kg, no se observaron efectos adversos, incluyendo al tratamiento crónico (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días postparto)

Embarazo

Categoría C. No hay suficientes trabajos en humanos para evaluar los riesgos del uso de oseltamivir en pacientes embarazadas. Hay pocos datos disponibles del seguimiento postmarketing y de los informes de vigilancia observacionales retrospectivos. Estos datos en conjunto con los estudios animales no indican directa o indirectamente efectos peligrosos con respecto al embarazo, desarrollo embrional, fetal o postnatal. Las mujeres embarazadas pueden recibir oseltamivir, luego de considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus circulante y el estado clínico subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

En ratas lactantes, oseltamivir y su metabolito activo se excretan por la leche. Hay datos limitados que indican que oseltamivir o su metabolito activo se excretan en la leche materna. La extrapolación de los datos animales proveen estimados de 0,01 mg/día y 0,3 mg/día para los compuestos respectivos. Hay muy poca información disponible acerca de niños amamantados por sus madres que toman oseltamivir y sobre la excreción de oseltamivir en la leche. Los datos demostraron que oseltamivir y su metabolito activo fueron detectados en la leche, sin embargo, los niveles fueron bajos, lo que resultaría en una dosis subterapéutica al niño. Considerando esta información, la patogenicidad de la cepa del virus de influenza circulante y el estado clínico subyacente de la madre que amamanta, la administración de oseltamivir puede ser considerada cuando haya potencial beneficio para la madre.

Empleo en pediatría

Ver Características farmacológicas/Propiedades -Farmacocinética.

Empleo en geriatría

Según estudios publicados, la exposición al oseltamivir carboxilato en estado estacionario fue 25% a 35% más alta en los pacientes geriátricos (entre 65 y 78 años) comparada con los adultos jóvenes a dosis iguales. La vida media del oseltamivir observada en pacientes geriátricos fue similar a la observada en los adultos jóvenes. En los pacientes geriátricos no sería por lo tanto necesario un

ajuste de dosis a menos que haya una insuficiencia renal severa (clearance de creatinina debajo de 30 ml/min).

Empleo en insuficiencia renal

La administración de 100 mg de fosfato de oseltamivir dos veces por día durante 5 días, en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, demostró que la exposición al oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional a la declinación de la función renal.

Empleo en insuficiencia hepática

Estudios *in vitro* concluyeron que no se espera que la exposición a oseltamivir aumente significativamente, tampoco se espera que la exposición a metabolitos activos disminuya significativamente con la insuficiencia hepática.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil general de seguridad de oseltamivir está basado en datos de aproximadamente 2107 adultos y 1032 pacientes pediátricos tratados por gripe, y en datos de aproximadamente 2914 adultos y 99 pacientes pediátricos que recibieron oseltamivir para la profilaxis de gripe en ensayos clínicos.

En adultos, las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron vómitos y náuseas en los estudios de tratamiento y náuseas y cefalea en los estudios de prevención. La mayoría de estos efectos adversos fueron reportados en una ocasión simple tanto en el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente dentro de los primeros dos días. En niños, el efecto adverso más comúnmente reportado fueron los vómitos.

Los efectos adversos enumerados en las tablas de abajo se clasifican según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$) y desconocido (no puede ser estimado desde los datos disponibles). Las reacciones adversas están agregadas a su categoría apropiada en las tablas de acuerdo a los análisis acumulados de los ensayos clínicos. Dentro de cada frecuencia de grupo, los efectos adversos están presentados en orden de seriedad decreciente.

Tratamiento y prevención de gripe en adultos y adolescentes:

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) en estudios que investigaron oseltamivir para el tratamiento y prevención de influenza en adultos y adolescentes o a través de vigilancia post marketing.

Sistema	Porcentaje de pacientes que experimentan la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
Frecuencia	Oseltamivir 75 mg dos veces al día (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg una vez al día (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
Reacción adversa				
Infecciones				
<i>Frecuente</i>				
Bronquitis	4%	5%	1%	1%
Bronquitis aguda	1%	1%	0%	<1%
Infecciones en el tracto respiratorio agudo	0%	0%	8%	8%
Desórdenes psiquiátricos				
<i>Poco frecuente</i>				
Alucinaciones ^a	<1%	0%	<1%	0%
Desórdenes del sistema nervioso				
<i>Muy frecuente</i>				
Cefalea	2%	2%	20%	18%
<i>Frecuente</i>				
Insomnio	1%	1%	1%	1%
<i>Poco frecuente</i>				
Convulsiones ^a	<1%	0%	0%	0%
Desórdenes del oído y el laberinto				
<i>Frecuente</i>				
Vértigo	1%	1%	<1%	<1%
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Frecuente</i>				
Tos	1%	1%	6%	6%
Rinorrea	<1%	0%	2%	1%
Desórdenes gastrointestinales				
<i>Muy frecuente</i>				

68

Náuseas ^{b, c}	11%	7%	8%	4%
<i>Frecuente</i>				
Vómitos ^c	8%	3%	2%	1%
Dolor abdominal	2%	2%	2%	2%
Diarrea	6%	8%	3%	3%
Dispepsia	1%	1%	2%	2%
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo				
<i>Poco frecuente</i>				
Dermatitis ^a	<1%	<1%	1%	1%
Rash ^a	<1%	<1%	<1%	<1%
Urticaria ^a	<1%	<1%	<1%	<1%
Eczema ^a	<1%	0%	<1%	<1%
Desórdenes generales				
<i>Frecuente</i>				
Mareos	2%	3%	2%	2%
Fatiga	1%	1%	8%	8%
Dolor	<1%	<1%	4%	3%

^a estos son eventos identificados durante el seguimiento postmarketing. También fueron reportados en estudios clínicos acumulados con la incidencia presentada en la tabla de arriba.

^b los sujetos que experimentaron náuseas solas, excluye a los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c la diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fueron significativos estadísticamente.

Tratamiento y prevención de influenza en niños

La tabla siguiente muestra los efectos adversos más frecuentemente reportados para ensayos clínicos pediátricos.

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir en los estudios de tratamiento y $\geq 10\%$ en el grupo de oseltamivir en el estudio de profilaxis) en niños

Sistema	Porcentaje de pacientes que experimentan la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg dos veces al día (n= 515)	Placebo (n=517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n= 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n=99)
Infecciones				
<i>Frecuente</i>				
Neumonía	2%	3%	0%	0%
Sinusitis	2%	3%	0%	0%



Laboratorios
RICHMOND

VELTAMIR



69

Bronquitis	2%	2%	2%	0%
Otitis media	9%	11%	1%	2%
Desórdenes sanguíneos del sistema linfático				
Frecuente				
Linfadenopatía	1%	2%	<1%	0%
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Frecuente				
Asma (incluye la agravada)	4%	4%	0%	1%
Epistaxis	3%	3%	1%	1%
Desórdenes gastrointestinales				
Muy frecuente				
Vómitos	15%	9%	20%	10%
Diarrea	10%	11%	3%	1%
Frecuente				
Náuseas	3%	4%	6%	4%
Dolor abdominal	5%	4%	2%	1%
Desórdenes oculares				
Frecuente				
Conjuntivitis	1%	<1%	0%	0%
Desórdenes en el oído y el laberinto				
Frecuente				
Desorden en el oído ^c	2%	1%	0%	0%
Desorden de la membrana timpánica	1%	1%	0%	0%
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo				
Frecuente				
Dermatitis	1%	2%	<1%	0%

^a el estudio de prevención no contuvo un grupo placebo, esto es, fue un estudio sin control.

^b unidad de dosis = dosis basada en el peso

^c pacientes que experimentaron molestia y dolor de oído.

En general el perfil de efectos adversos en chicos con asma bronquial preexistente fue cualitativamente similar a aquellos en chicos sanos.

Datos de vigilancia postmarketing

-**Desórdenes del sistema inmune:** *Frecuencia desconocida:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides.

-**Desórdenes psiquiátricos y desórdenes del sistema nervioso:** *Frecuencia desconocida:* la influenza puede estar asociada con una variedad de síntomas neurológicos y de comportamiento que pueden incluir eventos tales como alucinaciones, delirio, comportamiento anormal, que en algunos casos resultan fatales. Estos eventos pueden ocurrir en el inicio de encefalitis o encefalopatía pero también pueden ocurrir sin enfermedad severa evidente.

En pacientes con influenza que recibieron oseltamivir, hubo informes postmarketing de convulsiones y delirios (incluyendo síntomas tales como nivel alterado de conciencia, confusión, comportamiento anormal, delirios, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas), en muy pocos casos resultaron en daño accidental o casos fatales. Estos eventos fueron reportados principalmente entre pacientes adolescentes y pediátricos y frecuentemente tuvieron un inicio abrupto y fueron de resolución rápida. La contribución de oseltamivir a esos eventos es desconocida. Esos eventos neuropsiquiátricos también han sido reportados en pacientes con influenza que no tomaron oseltamivir.

-**Desórdenes de la vista:** *Frecuencia desconocida:* disturbios visuales.

-**Desórdenes cardíacos:** *Frecuencia desconocida:* arritmia cardíaca.

-**Desórdenes gastrointestinales:** *Frecuencia desconocida:* hemorragias gastrointestinales y colitis hemorrágica.

-**Desórdenes hepatobiliares:** *Frecuencia desconocida:* desórdenes del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y enzimas hepáticas elevadas en pacientes con enfermedad tipo influenza. Estos casos incluyen hepatitis fulminante fatal, y falla hepática.

-**Desórdenes en la piel y tejido subcutáneo:** *Frecuencia desconocida:* reacciones severas de la piel; incluyendo síndrome de Stevens - Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

-**Información adicional sobre poblaciones especiales:** No hubo diferencias relevantes clínicamente en la seguridad de la población de los sujetos ancianos que recibieron oseltamivir o placebo comparado con la población adulta de hasta 65 años.

El perfil de efectos adversos en adolescentes y pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y /o respiratoria fue cualitativamente similar a aquellos de los adultos jóvenes sanos.

La información de seguridad disponible de oseltamivir administrado para el tratamiento de influenza en niños menores a 1 año de edad de ensayos clínicos observacionales retrospectivos y prospectivos (comprendiendo juntos más de 2400 niños de esa edad), la investigación epidemiológica y los informes de

seguimiento. postmarketing, sugieren que el perfil de seguridad en niños menores de 1 año de edad es similar al perfil de seguridad establecido en niños de 1 año o más de edad.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con sobredosis. Sin embargo, las manifestaciones anticipadas de la sobredosis aguda podrían ser náuseas, acompañadas o no de vómitos y mareos.

Los pacientes deben discontinuar el tratamiento cuando aparece sobredosificación. No se conoce antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:

-Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

-Hospital Dr. Gervasio A. Posadas (011) 4654-6648 / 7777

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura menor a 30° C.

Después de la reconstitución, la suspensión puede ser conservada a una temperatura entre 2°C-8°C durante 10 días.

PRESENTACIONES

Veltamir polvo para suspensión oral se presenta en envases por 30 g acompañado de jeringa para dosificación.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital Federal (C1427CIU)
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

LABORATORIOS DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L.
LABORATORIOS FRASCA S.R.L.
LABORATORIOS VICROFER S.R.L.

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica

24


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada