



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **6572**

BUENOS AIRES, **26 OCT 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009025-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma L.K.M. S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AGUCORT / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, aprobada por Certificado Nº 51.680.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposición Nº: 5904/96.

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 ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6 5 7 2**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AGUCORT / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, aprobada por Certificado N° 51.680 y Disposición N° 5640/04, propiedad de la firma L.K.M. S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 32, 44 a 45 y 57 a 58, para los rótulos y de fojas 33 a 43, 46 a 56 y 59 a 69, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5640/04 los rótulos autorizados por las fojas 31 a 32 y los prospectos autorizados por las fojas 33 a 43, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.680 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; 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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **6572**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009025-10-7

DISPOSICION N°

6572

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6572** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.680 y de acuerdo a lo solicitado por la firma L.K.M. S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AGUCORT / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5640/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011614-00-1.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|-----------------------|-----------------------------------|---|
| Rótulos y prospectos. | Anexo de Disposición N° 3513/09.- | Rótulos de fs. 31 a 32, 44 a 45 y 57 a 58, corresponde desglosar de fs. 31 a 32. Prospectos de fs. 33 a 43, 46 a 56 y 59 a 69, corresponde desglosar de fs. 33 a 43.- |

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 la firma L.K.M.

S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.680 en la Ciudad de Buenos Aires, a los

26 OCT 2010
 días.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-009025-10-7

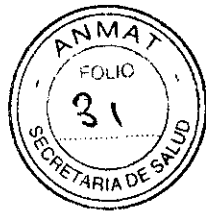
DISPOSICIÓN N° **6572**

DR. CARLOS A. CHIALE
 INTERVENTOR
 A.N.M.A.T.

6572



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

**AGUCORT
FOSFATO DE OSELTAMIVIR
Polvo Para Suspensión Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA

AGUCORT Polvo para Suspensión Oral

Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene:

| | | |
|----------------------------|--------|----|
| OSELTAMIVIR FOSFATO | 39.40 | mg |
| ASPARTAMO | 3.33 | mg |
| SORBITOL 20/60 | 864,93 | mg |
| BENZOATO DE SODIO | 2.33 | mg |
| CITRATO DE SODIO DIHIDRATO | 55.00 | mg |
| DIOXIDO DE TITANIO | 15.00 | mg |
| SABOR TUTIFRUTI POLVO | 5,00 | mg |
| GOMA XANTICA | 15.00 | mg |

Cada ml de la suspensión reconstituida contiene 12 mg de oseltamivir.
Volumen total de reconstitución 75 ml (10 dosis de 75 mg)

CONTENIDO:

*30 g.

CONSERVACIÓN

Polvo para *suspensión oral*: conservar 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.

**AGÍTESE BIEN ANTES DE USAR
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA
MÉDICO ACTUAL. NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS”**

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA, Y NO
PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

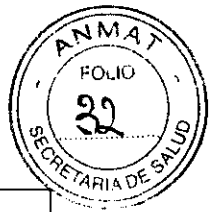
Certificado N°: 51680

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

6572



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ESTUCHE

**AGUCORT
FOSFATO DE OSELTAMIVIR
Polvo para Suspensión Oral**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

AGUCORT Polvo para Suspensión Oral

Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene:

| | | |
|----------------------------|--------|----|
| OSELTAMIVIR FOSFATO | 39.40 | mg |
| ASPARTAMO | 3.33 | mg |
| SORBITOL 20/60 | 864,93 | mg |
| BENZOATO DE SODIO | 2.33 | mg |
| CITRATO DE SODIO DIHIDRATO | 55.00 | mg |
| DIOXIDO DE TITANIO | 15.00 | mg |
| SABOR TUTIFRUTI POLVO | 5,00 | mg |
| GOMA XANTICA | 15.00 | mg |

Cada ml de la suspensión reconstituida contiene 12 mg de oseltamivir.

Volumen total de reconstitución 75 ml (10 dosis de 75 mg).

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN:

Agucort Polvo se presenta en frascos por 10g acompañado de una jeringa para dosificación.

CONSERVACIÓN

Polvo para suspensión oral: conservar 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.

**AGÍTESE BIEN ANTES DE USAR
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA
MÉDICO ACTUAL. NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS”**

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA, Y NO
PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

Certificado N°: 51680

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

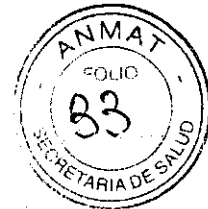
www.lkmsa.com

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

3 5 7 2



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE PROSPECTO

AGUCORT FOSFATO DE OSELTAMIVIR Polvo para Suspensión Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

AGUCORT Polvo para Suspensión Oral

Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene:

| | | |
|----------------------------|--------|----|
| OSELTAMIVIR FOSFATO | 39.40 | mg |
| ASPARTAMO | 3.33 | mg |
| SORBITOL 20/60 | 864,93 | mg |
| BENZOATO DE SODIO | 2.33 | mg |
| CITRATO DE SODIO DIHIDRATO | 55.00 | mg |
| DIOXIDO DE TITANIO | 15.00 | mg |
| SABOR TUTIFRUTI POLVO | 5,00 | mg |
| GOMA XANTICA | 15.00 | mg |

Cada ml de la suspensión reconstituida contiene 12 mg de oseltamivir.

Volumen total de reconstitución 75 ml (10 dosis de 75 mg)

CÓDIGO ATC: J05AH02

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral

INDICACIONES

Fosfato de Oseltamivir está indicado para el tratamiento de la gripe en adultos y niños de uno o más años de edad.

Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir está indicado para la profilaxis de la gripe de tipos A y B en adultos y adolescentes de 13 o más años de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El fosfato de oseltamivir es un pro fármaco. El metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) 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 partículas 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

de Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir 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 Oseltamivir disminuyó en un 38% con respecto a los pacientes que recibían placebo. El Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir 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 Oseltamivir. La proporción de pacientes con excreción viral el segundo y cuarto día fue también fuertemente reducida con Fosfato de Oseltamivir. 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 Oseltamivir, 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 los niños tratados con Fosfato de Oseltamivir respecto de la proporción registrada en aquellos que recibían placebo. Los niños tratados con Fosfato de Oseltamivir 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 oseltamivir (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 oseltamivir.

En pacientes ancianos con gripe confirmada, el oseltamivir 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 neuraminidasa presentaba una sensibilidad reducida al carboxilato de oseltamivir (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 la neuraminidasa 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 oseltamivir. Las informaciones disponibles no son suficientes para dar una opinión sobre el riesgo emergente de una resistencia al oseltamivir o de una resistencia cruzada en la práctica clínica.

Farmacocinética

Absorción: Después de la administración oral de fosfato de oseltamivir, el oseltamivir se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se transforma rápidamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) 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

Absolutamente Confiable

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 oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) por acción de las esterasas localizadas esencialmente en el hígado y la pared intestinal. Ni el oseltamivir 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 oseltamivir absorbido se elimina principalmente (más del 90%) por biotransformación en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). 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 Oseltamivir dos veces por día, durante cinco días, demostró que la disponibilidad sistémica del metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) 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 Oseltamivir una vez por día durante cinco días. No se recomienda Fosfato de Oseltamivir en pacientes con clearance de creatinina \leq 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 oseltamivir 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 \leq 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 oseltamivir aumente significativamente ni que la disponibilidad sistémica del metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) disminuya de manera considerable.

Ancianos: La disponibilidad sistémica del metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) 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 oseltamivir. 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 oseltamivir 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 oseltamivir como su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) 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 oseltamivir 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 oseltamivir 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

6572



Absolutamente Confiable

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 oseltamivir 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 oseltamivir 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 oseltamivir 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 oseltamivir o sea 0,3 mg/día de metabolito activo. Durante una prueba máxima en el cobayo se observó que el oseltamivir 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 oseltamivir 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 oseltamivir sólo está garantizada si la barrera hematoencefálica está completamente desarrollada.

Posología y formas de administración

Fosfato de Oseltamivir 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

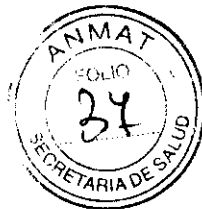
Adultos y adolescentes: Los adultos y adolescentes de 13 o más años de edad con dificultades para tragar las cápsulas pueden ser tratados con la dosis de 75 mg de Fosfato de Oseltamivir en suspensión oral dos veces por día por espacio de 5 días.

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

6572



Absolutamente Confiable



Administración

Peso corporal

Mayor de 15 kg
Entre 15 kg y 23 kg
Entre 23 kg y 40 kg
Mayor a 40 kg

dosis recomendada por 5 días

2,50 ml equivalentes a 30 mg, 2 veces por día
3,75 ml equivalentes a 45 mg, 2 veces por día
5,00 ml equivalentes a 60 mg, 2 veces por día
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 Oseltamivir, dos veces por día, en forma de cápsulas.

Modo de preparación de la suspensión oral

1. Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desprender el polvo del mismo.
2. Llenar el frasco de AGUCORT 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° y 8°C.

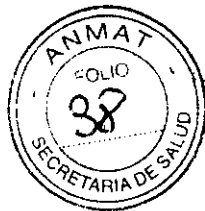
ADVERTENCIA
Fenilcetonúricos: Este producto contiene aspartamo, por lo tanto no debe ser administrado a pacientes fenilcetonúricos.

| 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 |

6572



Absolutamente Confiable



Profilaxis de la gripe

La dosis oral recomendada de Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir, 1 vez por día, durante 5 días. No se recomienda Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir cada dos días o a 30 mg de suspensión oral por día. No se recomienda Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir en pacientes con insuficiencia hepática en la administración terapéutica ni en la profilaxis.

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

Niños: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Fosfato de Oseltamivir 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 Oseltamivir 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 oseltamivir 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 oseltamivir en pacientes con un estado de salud severa o inestable que pueda necesitar internación. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del oseltamivir en el tratamiento o la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos. No se ha establecido la eficacia terapéutica del oseltamivir en pacientes con afección cardiaca 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.

Absolutamente Confiable

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 tuna 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 maquinas. 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 registró 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 /Ala 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 más 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 |
|------------------|-------------|
|------------------|-------------|

6572



Absolutamente Confiable



| | | |
|---------------------|-----------|------------|
| 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) |
| Nauseas (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%) |
| Toss* | 86 (6,0%) | 83 (5,6%) |
| Insomnio | 14 (0,1%) | 18 (1,2%) |
| Bronquitis aguda | 1 | 0 (0,0%) |
| Vertigo | 3 | 4 (0,3%) |
| Fatiga** | 107 | 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 adversos señalado con mayor frecuencia el vómito. Otras reacciones

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.

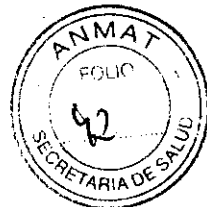
Interacciones

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 eliminan 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

6572

*Absolutamente Confiable*

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 farmacocinéticas 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.

Sobredosificación

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 DOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR RICARDO GUTIÉRREZ, TEL 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO G. POSADAS; TEL. 4658-7777 Y 4654-6648.

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

PRESENTACIÓN

Agucort Polvo se presenta en envases por 10, 30, 60 y 90 g, acompañado de una jeringa para dosificación.

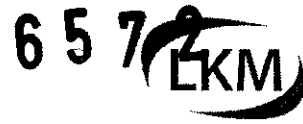
CONSERVACIÓN

A temperatura ambiente menor a 30° C.

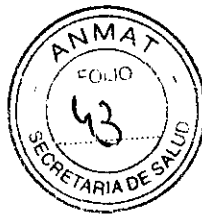
El periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 10 días, conservada en refrigerador a una temperatura entre 2°C y 8°C.

**AGÍTESE BIEN ANTES DE USAR
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ADVERTENCIA: FENILCETONÚRICOS: Este producto contiene



Absolutamente Confiable



ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

“ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°: 51680

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
www.lkmsa.com

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico.

Elaborado en Virgilio 844 , Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de la Última Revisión: Mayo de 2010