



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo: Oseltamivir

Nombre Comercial y presentaciones: Tamiflu® (Roche Farma S.A.)
75 mg 10 cápsulas (32,39 €)
750 mg suspensión oral (32,39 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica.

Fecha de comercialización: Junio 2002

Procedimiento de autorización: Centralizado

Fecha de evaluación: Octubre 2005

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la gripe en adultos y niños de uno o más años de edad que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad.
- En situaciones excepcionales (p.ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en adultos y adolescentes de 13 ó más años de edad.

En ningún caso es sustituto de la vacuna de la gripe ni puede considerarse dentro de los programas de inmunización gripal¹. La OMS aprobó en el 2003 una resolución llamando a los países que tenían una política nacional de vacunación contra la gripe a poner en práctica estrategias para alcanzar una cobertura de vacunación de todas las personas de riesgo de al menos el 50 % para el 2006 y del 75 % para el 2010².



La gripe es una infección respiratoria aguda causada por un ARN virus de la familia Orthomyxoviridae, llamado influenza, del que se conocen 3 serotipos (A, B, y C). La influenza causa un cuadro febril agudo con mialgia, cefalea y tos. A pesar de que la mediana de duración del cuadro es de 3 días, la tos y el malestar pueden persistir durante semanas. Las complicaciones de la gripe incluyen otitis media, neumonía, neumonía bacteriana secundaria, exacerbaciones de la enfermedad respiratoria crónica y bronquiolitis en niños. Además, la gripe puede provocar diversas complicaciones no respiratorias, que incluyen convulsiones febriles, síndrome de Reye y miocarditis⁴.

La gripe es altamente contagiosa. Alrededor del 20% de los niños y el 5% de los adultos en el mundo desarrollan, cada año, síntomas gripales. El amplio rango de causas de la enfermedad, desde síntomas menores de infección hasta diversos síndromes respiratorios, desordenes que afectan al pulmón, corazón, cerebro, hígado, riñón y músculos, de base vírica fulminante y neumonía bacteriana secundaria. El curso de la enfermedad depende de la edad del paciente, del grado de preexistencia de inmunidad, de las propiedades del virus, de la condición de fumador, comorbilidad, inmunosupresión y embarazo. La mayoría de las infecciones gripales son difundidas por gotitas, de diversos tamaños que, contienen el virus y son expulsada con la tos y el estornudo. Otras formas de transmisión son los fomites y ocasionalmente a través de los cerdos y las aves.

Aunque se pensó que el lugar de replicación inicial era el epitelio ciliado traqueobronquial, todo el tracto respiratorio puede estar implicado. El virus puede ser detectado en secreciones un poco antes de la aparición de la enfermedad, usualmente entre las primeras 24 horas. En niños pequeños, que liberan muchos virus, estos persisten durante mucho tiempo y pueden ser recuperados varias semanas después del comienzo de la enfermedad.

Aunque la mayoría de la gripe es limitada, pocos trastornos causan tanto absentismo, dolor, consultas médicas, hospitalizaciones y gasto económico³.

En el último siglo, numerosas pandemias, epidemias y períodos de elevada incidencia, especialmente durante el otoño y los meses de invierno, han causado una carga global muy alta de mortalidad y morbilidad, lo que hace que la gripe sea una de las enfermedades virales humanas más importantes.



MECANISMO DE ACCIÓN¹

Oseltamivir es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato) que actúa por inhibición selectiva de la neuraminidasa del virus de la gripe. La actividad de la enzima neuraminidasa resulta esencial para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de células infectadas y la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

FARMACOCINÉTICA¹

El oseltamivir fosfato (profármaco) se administra por vía oral, a nivel del tubo digestivo se absorbe, presenta una biodisponibilidad del 75% en el torrente circulatorio. Rápidamente es metabolizado por la acción de las esterasas hepáticas transformándose en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato). El volumen medio de distribución es de 23 litros y su unión a proteínas plasmáticas es despreciable (3% aproximadamente). Finalmente el 90% se elimina directamente por la orina con una semivida de eliminación de 6-10 horas en la mayoría de las personas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Tamiflu cápsulas y Tamiflu suspensión son formulaciones bioequivalentes. Los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir la dosis apropiada de Tamiflu suspensión.

Para el tratamiento de la gripe en todos los casos deberá iniciarse tan pronto como sea posible, dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

1. En adultos, adolescentes y niños de más de 40 kg de peso, la dosis oral recomendada es de 75 mg de oseltamivir dos veces al día, durante 5 días.
2. En niños de uno o más años de edad con menos de 40 kg de peso, la dosis oral recomendada está en función del peso:
 - a. Niños de 23-40 kg: 60 mg dos veces al día, durante 5 días.
 - b. Niños de 15-23 kg: 45 mg dos veces al día, durante 5 días.
 - c. Niños de menos de 15 kg: 30 mg dos veces al día, durante 5 días.

Para la prevención de la gripe la terapia debe empezarse tan pronto como sea posible dentro de las primeras 48 horas desde la exposición.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica

Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

1. Prevención post-exposición de adultos y adolescentes de 13 años o más: la dosis recomendada es de 75 mg de oseltamivir una vez al día, durante 7 días al menos.
2. Prevención durante una epidemia de adultos y adolescentes de 13 o más años: la dosis recomendada es de 75 mg de oseltamivir una vez al día, hasta seis semanas.

Grupos especiales:

1. Pacientes con alteraciones hepáticas: no es necesario el ajuste de dosis.
2. Pacientes con alteraciones renales: esta en función del aclaramiento de creatinina
 - a. CC de > 30 (ml/min): se administra la dosis recomendada para el tratamiento y para la prevención, 75 mg dos veces al día o una vez respectivamente.
 - b. CC de >10 a ≤ 30 (ml/min): se reduce en el tratamiento a 75 mg una vez al día o bien 30 mg dos veces al día y para la prevención se pasa a 75 mg cada dos días o 30 mg una vez al día.
 - c. Pacientes con diálisis y CC ≤ 10 (ml/min): No recomendado su uso tanto en el tratamiento como en la prevención.
3. Ancianos: no es necesario el ajuste de la dosis.
4. Embarazadas y lactantes: no se recomienda su uso por falta de estudios.

EFICACIA CLÍNICA⁶

Tratamiento de la gripe

Cuatro grandes estudios randomizados controlados con placebo han evaluado la seguridad y eficacia de oseltamivir en tratamiento durante 5 días para el tratamiento de la gripe en adultos. Dos en adultos sanos, con un total de 1355 pacientes, otro en mayores de 65 años con 741 pacientes, y finalmente un estudio con 404 sujetos adultos y adolescentes mayores de 13 años con patologías crónicas cardiorrespiratoria.

Dos grandes estudios randomizados y controlados con placebo han evaluado la eficacia de oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños. En el primero se incluyen 698 niños sanos entre 1 y 12 años, y el segundo cuenta con 335 niños de entre 6 y 12 años con asma crónica.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica

Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

Prevención de la gripe

Cuatro estudios randomizados y controlados con placebo han investigado la eficacia de oseltamivir para la prevención de la gripe. Dos de ellos cuyos resultados han sido evaluados conjuntamente recogieron un total de 1562 pacientes entre 18 y 65 años sanos y no vacunados. Otro ensayo de 572 pacientes mayores de 65 años, la mayoría de ellos vacunados. Y un último ensayo para evaluar la eficacia de oseltamivir en profilaxis post-exposición con un total de 962 contactos con pacientes con síntomas gripales.

En los estudios de tratamiento se definió caso clínico en función de edad, variando el valor de fiebre entre unos grupos y otro, así como la presencia de pequeño síntomas respiratorios y sistémicos, además será necesario la confirmación por test de laboratorio del 70 % de los casos. En los estudios de preprofilaxis la definición de gripe clínica es similar a la de los casos clínicos de los estudios de tratamiento a excepción del valor absoluto de la fiebre (37,2 °C en vez de 37,8°C).

En los estudios de tratamiento la eficacia primaria se definió como el tiempo medio de recuperación de todos los síntomas (sentimiento febril, mialgía, dolor de cabeza, dolor de garganta, tos, malestar general y congestión nasal) los pacientes anotan los resultados utilizando una escala de 4 puntos desde 0 (ausente) hasta 3 (grave), la paliación será considerada que ocurre al comienzo de un periodo de 24 horas en el cual los resultados de todos los síntomas están entre 0 y 1, y continúan así pasadas las 21,5 horas. En los estudios de tratamiento con niños el parámetro de eficacia primaria se midió como el tiempo de liberación de la enfermedad definida como el tiempo transcurrido desde que comienza el tratamiento hasta que ceden los síntomas admitiendo una leve tos o síntomas nasales o fiebre menor a 37,2 °C siendo capaz de volver a su actividad normal.

En los estudios de prevención la eficacia primaria utilizada es la confirmación por laboratorio de la gripe clínica durante la administración del fármaco o en las dos semanas siguientes. La eficacia protectora fue calculada como el ratio de infectados entre los receptores de oseltamivir divididos por los que recibían placebo sustraídos de 1 y expresados como porcentaje.



A continuación se presentan los principales estudios de evaluación de eficacia.

Tratamiento en adultos sanos ^(5,7,8)

Se trata de dos estudios en los que se estudia la eficacia y la seguridad de oseltamivir (75 mg o 150 mg) dos veces al día frente a placebo en el tratamiento de la enfermedad de la gripe tratados durante 5 días. De los 1355 pacientes de estos dos estudios, 849 (63%) presentaban gripe confirmada, (el rango de edad entre 18 y 65 años, mediana de edad 34 años; 52% varones; 90% Caucasianos y 31% fumadores). De los 849 de gripe confirmada el 95 % estaban infectados con influenza A, el 3% con influenza B y el 2% con influenza de tipo desconocido. El tratamiento con oseltamivir fue empezado dentro de las 40 horas de aparición de los síntomas. En ambos estudios en la dosis recomendada de 75 mg dos veces al día durante 5 días, hubo una reducción de 1.3 días en la mediana de tiempo de mejora en los infectados que recibían oseltamivir comparado con placebo. La severidad de la enfermedad se redujo del 18 al 38% ($p \leq 0,01$) comparado con placebo en pacientes con gripe, medida como el AUC de los resultados de los síntomas frente a la duración de la enfermedad. La frecuencia de las complicaciones secundarias de gripe (otitis media, sinusitis, bronquitis, pneumonia)⁸ y el uso de antibacterianos⁸ fue significativamente menor para oseltamivir comparado con placebo, en los casos de gripe confirmada por laboratorio.

Aunque los estudios no fueron diseñados para comparar las distintas dosis de oseltamivir entre sí, no fue demostrada un aumento de eficacia en los sujetos que recibían 150 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días,

Tratamiento niños^{4,9}.

En un estudio de un ciclo de cinco días de oseltamivir líquido dos veces al en el tratamiento de la infección por gripe sintomática contraída naturalmente, en 695 niños de uno a 12 años de edad (edad media 5,3 años), 65 % positivos al virus de la gripe, de los cuales 67 % eran gripe A y el 33 % gripe B y solo un caso que tuvo ambos tipos. El tratamiento con oseltamivir (2 mg/Kg dos veces al día hasta una dosis máxima de 100 mg) comenzado dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, redujo significativamente el tiempo libre de enfermedad en 1,5 días (IC al 95 % 0,6 – 2,2 días, $p < 0,0001$) comparado con el placebo en los niños con gripe confirmada por laboratorio.



En la población con intención de tratar la diferencia entre la duración media de la enfermedad fue menor que la anterior, resultando en 0,87 días (IC al 95% 0,25-1,49 días) antes la resolución de la enfermedad con oseltamivir que con placebo, siendo aún estadísticamente significativa ($p=0,0002$).

En la medida del tiempo de resolución de la enfermedad había un claro beneficio del 34% a favor del oseltamivir comparado con placebo en niños con gripe A ($p<0,0001$), pero en los niños con gripe B la diferencia era sólo del 8,5%, lo cual no tiene significación estadística ($p=0,27$). Sin embargo, en el análisis de la duración de todos los síntomas, la diferencia fue estadísticamente significativa para ambos subtipos de gripe (A una reducción del 35% con una $p=0,0042$ y B un 41% de reducción con una $p=0,0081$).

En los niños con gripe confirmada por laboratorio el oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la otitis media aguda diagnosticada por el médico en un 44%. También redujo la incidencia de las complicaciones secundarias que requerían el uso de antibiótico en un 40% ($p=0,005$ vs. placebo).

Se completó un segundo estudio consistente en un ciclo de 5 días de oseltamivir dos veces al día en 334 niños asmáticos con edades de 6 a 12 años de los cuales 53,6 % fueron positivos al virus de la gripe. En el grupo tratado con oseltamivir la mediana de la duración de la enfermedad no se redujo significativamente. Para el día 6 (último día de tratamiento) FEV₁ había aumentado en un 10,8 % en el grupo tratado con oseltamivir, comparado con el 4,7 % del placebo ($p = 0,0148$) en la población con gripe confirmada.

Tratamiento en mayores de 65 años y/o pacientes con trastornos cardiorrespiratorios crónicos¹⁰

Se han identificado 5 ECA en este grupo, tres de ellos con pacientes mayores de 65 años, que engloban un total de 741 pacientes, de los cuales un 43% habían recibido vacunación antes de la temporada de gripe y un 8% presentaban una enfermedad pulmonar crónica obstructiva. En la población infectada con intención de tratar el valor de eficacia primario no fue estadísticamente significativo, el uso de antibióticos fue de un 14% en los receptores de oseltamivir frente al 19% del grupo placebo, y durante el estudio fueron hospitalizados por neumonía 8 pacientes del grupo placebo y solo 3 de los tratados con oseltamivir.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica

Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

Dos estudios de 404 pacientes con adultos y adolescentes mayores de 12 años que tenían algún desorden cardiorrespiratorio crónico, la mediana de tiempo de paliación de todos los síntomas no fue estadísticamente significativa, sin embargo el análisis exploratorio de los síntomas febriles (mialgia, tos, fatiga y fiebre) fue estadísticamente significativo con una reducción del 30% (57,9 horas en el placebo vs. 40,8 horas en el grupo de oseltamivir).

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal ocurrida naturalmente se ha demostrado en un estudio de profilaxis post-exposición en familia y en dos estudios de profilaxis estacional. El parámetro de eficacia primario de todos estos estudios fue la incidencia de la gripe confirmada por laboratorio. La virulencia de las epidemias de gripe no es predecible y varía en una región y de una a otra estación.

Prevención post-exposición¹¹: en un estudio en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso manifiesto con gripe, el tratamiento con oseltamivir, 75 mg una vez al día, se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. Los pacientes fueron seleccionados entre 12 y 85 años, el 13% habían sido vacunados contra la gripe. La enfermedad gripal se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínica producida en los contactos de casos confirmados de enfermedad gripal de 24/200 (12 %) en el grupo placebo a 2/205 (1 %) en el grupo de oseltamivir (reducción del 92 %, (IC al 95 % 6 - 16), $p \leq 0,0001$). Además oseltamivir redujo la aparición de gripe clínica en 89% comparado con placebo ($p < 0,001$).

El tratamiento fue efectivo al 100% para la gripe A ya que apareció en 18 sujetos con placebo frente a ninguno de los tratados con oseltamivir, para la gripe B se confirmaron 6 casos en los que tomaban placebo y dos para los tratados con oseltamivir, por lo que la eficacia fue del 67%. En la población con intención de tratar los casos confirmados de gripe B fueron 13 en el grupo placebo frente a los 3 del grupo oseltamivir resultando una eficacia del 78,4%.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica

Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

*Prevención durante una epidemia de gripe en la comunidad*¹²: Se dispone de dos estudios realizados en adultos sanos no vacunados, oseltamivir 75 mg una vez al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción, (IC al 95 % 1,6-5,7; p = 0,0006) durante un brote de gripe en la comunidad. El NNT en este estudio fue de 28 (IC al 95 % 24-50).

En un estudio en ancianos de residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del estudio, el 14 % presentaban EPOC, oseltamivir 75 mg una vez al día durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínicamente confirmada por el laboratorio, de 12/272 (4,4 %) en el grupo placebo, a 1/276 (0,4 %) en el de oseltamivir (reducción del 92 %, (IC al 95 % 1,5 - 6,6; p = 0,0015). El NNT en este estudio fue de 25 (IC al 95 % 23-62). Además oseltamivir redujo significativamente (86%) la proporción de pacientes con complicaciones asociadas a la gripe frente a placebo (p=0.037). Aunque no se han realizado estudios específicos de reducción del riesgo de complicaciones.

SEGURIDAD¹⁴

La experiencia acumulada para el uso del oseltamivir en más de 7.000 pacientes de los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento no está asociado con una preocupación de seguridad⁶. Las complicaciones gastrointestinales, especialmente náuseas y vómitos, han sido más frecuentemente comunicadas en el grupo del oseltamivir que en el grupo de placebo. Sin embargo, la extensa mayoría de estos efectos adversos han sido calificados como leves o moderados en intensidad y solo unos pocos sujetos tuvieron que abandonar prematuramente el estudio por esta causa.

Según la ficha técnica ¹:

Tratamiento de la gripe en adultos y adolescentes: un total de 2107 pacientes participaron en estudios fase III para el tratamiento de la gripe. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron molestias digestivas (náuseas y vómitos), este fue el único efecto adverso consistentemente comunicado con más frecuencia en los sujetos que tomaban oseltamivir comparados con placebo, OR 1,58 (IC 95% 1,19-2,10) para las náuseas y un OR 2,64 (IC 95% 1,77-3,93) para los vómitos. Tomando oseltamivir con



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica

Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

alimentos se reduce significativamente la incidencia de las náuseas. A dosis mayores de oseltamivir aumenta la incidencia de náuseas y vómitos, estos efectos parecen ser debidos a una irritación de la mucosa gástrica. La mayoría de estos acontecimientos fueron informados en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y resueltos espontáneamente dentro 1-2 días. El número de abandonos por estos acontecimientos fue $\leq 1\%$.

Tratamiento de gripe en ancianos: en general, el perfil de seguridad en los pacientes ancianos fue similar al de los adultos de hasta 65 años de edad: la incidencia de náuseas fue menor en las personas ancianas tratadas con oseltamivir (6,7%) que en los que tomaron placebo (7,8 %) mientras que la incidencia de los vómitos fue mayor en los que recibieron oseltamivir (4,7 %) que entre los que recibieron placebo (3,1 %).

La incidencia de trastornos cardiacos durante los estudios de tratamiento fue sustancialmente menor en los que fueron tratados con oseltamivir que en los tratados con placebo, considerando que la población estudiada incluía personas con condiciones cardiacas pre-existentes, además de pacientes mayores de 65 años, estos datos concluyen que el oseltamivir no acarrea un potencial cardiotóxico en humanos. Además hay estudios preclínicos que no muestran evidencia de que oseltamivir tenga efectos potenciales en la repolarización cardiaca^{6,14}.

Tratamiento de gripe en niños¹⁴: La seguridad del oseltamivir en niños entre 1-12 años ha sido evaluada en estudios clínicos que incluyen a más de 1000 pacientes. Los trastornos gastrointestinales, destacando los vómitos, fueron los más comunicados con un OR de 1,61 (IC 95% 1,15-2,26) sobre placebo. Los vómitos fueron más frecuentemente comunicados en niños > 6 años en ambos grupos de tratamiento. Estos acontecimientos ocurrían al comienzo del tratamiento, resolviéndose rápidamente sin llegar a causar deshidratación. Menos del 1% de los niños abandonaron el tratamiento por este efecto adverso.

La mitad de los niños ≥ 6 años eran asmáticos, el oseltamivir no provocaba efectos adversos en la función pulmonar en esta población. Así pues, no hay evidencia que sugiera que el tratamiento con oseltamivir ejerza algún efecto adverso en la función respiratoria definida como PEF_R y FEV₁ o de exacerbaciones asmáticas en niños con asma¹⁴.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica

Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

Prevención de la gripe: en los estudios de prevención, en los que la dosis de oseltamivir fue de 75 mg una vez al día hasta 6 semanas de duración, los acontecimientos adversos notificados más comúnmente en sujetos que recibían oseltamivir comparado con los que recibían placebo fueron: dolor, rinorrea, dispepsia e infección del tracto respiratorio superior. No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de los sujetos ancianos, que recibieron oseltamivir o placebo, comparado con la población joven.

La incidencia de efectos adversos graves que requirieran hospitalización fue menor en los estudios de tratamiento en adultos. Solo se repitió la neumonía y la bronquitis en los sujetos que recibían oseltamivir, ambos fueron identificados como secuelas de la infección de la gripe. Un caso de colitis pseudomembranosa y dolor abdominal en un sujeto que recibía oseltamivir 75 mg dos veces al día se considero posiblemente relacionado con el tratamiento aunque posteriormente se vio que también podía estar atribuido al uso del antibiótico al que este paciente estaba sometido¹⁴.

Hubo cinco muertes durante el programa de desarrollo clínico, una de ellas ocurrió en un estudio de tratamiento y cuatro en estudios de profilaxis y ninguna en niños. Ninguna de ellas se atribuyó al uso del oseltamivir.

Postcomercialización^{1,6,14}: Se han comunicado las siguientes reacciones adversas, principalmente en Japón, durante la comercialización de oseltamivir, dermatitis, rash, eccema, urticaria, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, así como casos muy excepcionales de trastornos graves de la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Adicionalmente, hay casos muy excepcionales de trastornos de la función hepática, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal.

Advertencias y precauciones¹

Contraindicaciones: en caso de hipersensibilidad a oseltamivir fosfato o a cualquiera de los excipientes.

La suspensión oral contiene sorbitol entre sus excipientes 1,71 g/ 5 mL.



Interacciones¹

Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa, indican que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Deberán tomarse precauciones cuando se prescriba oseltamivir en sujetos que se encuentran tomando agentes con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente por la secreción tubular renal (p.ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

LUGAR EN TERAPÉUTICA¹³

Las principales opciones disponibles para el tratamiento de la gripe son, la vacuna inactivada intramuscular para inmunoprofilaxis frente a la influenza A o B, y la administración oral de agentes antivirales como profilaxis adyuvante (en pacientes vacunados de riesgo) o tratamiento de la gripe.

La vacunación en pacientes de riesgo antes de la temporada de gripe cada año es costo efectiva, y resulta más efectiva cuando más coincide con la cepa del virus circulante (para ello se actualiza anualmente la composición de la vacuna para ajustarla a la cepa de virus que se prevé, para la temporada 2005-2006, la OMS recomienda utilizar una vacuna trivalente que contenga las cepas similares a A/California/7/2004 (H3N2), A/New Caledonia/20/99 (H1N1) y B/Shanghai/361/2002)¹⁶.

Los antivirales orales se distinguen dos grupos, los inhibidores M₂, amantadina y rimantadina, y los inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, todos comercializados en España salvo la rimantadina.

Los inhibidores M₂ actúan bloqueando la actividad del canal iónico de la proteína M₂ de la influenza, presente en la influenza A pero no en la influenza B, impidiendo el acceso del ARN viral al interior celular. La amantadina ha demostrado ser útil en terapias orales en profilaxis adyuvante de pacientes de riesgo vacunados durante el periodo de exposición probable y para el tratamiento de gripe A en individuos no vacunados. Es efectiva en la prevención de la gripe A en adultos sanos y niños cuando se usa profilácticamente y reduce la severidad y la duración de la gripe cuando se administra en las 48 horas de desarrollo de la enfermedad, su uso puede estar limitado por los efectos



sobre el sistema nervioso central, por no ser eficaz frente a la gripe B y por el desarrollo de resistencias.

Los inhibidores de neuraminidasa actúan inhibiendo selectivamente la neuraminidasa viral de la gripe A y B, así inhiben la liberación del virus de la gripe de las células infectadas y reducen la propagación viral en el sistema respiratorio.

Los ensayos clínicos publicados muestran que oseltamivir oral dos veces al día durante cinco días reducen la duración de la enfermedad hasta 1.5 días y la severidad de la enfermedad hasta un 38% comparado con placebo cuando se comienza a tomar en las 36 horas desde que se ponen de manifiesto los síntomas en pacientes no vacunados y con gripe confirmada por laboratorio. Oseltamivir reduce la duración de los síntomas asociados con gripe, tales como tos y fiebre, y acelera la vuelta a la actividad normal. También se redujo la frecuencia de complicaciones secundarias tales como otitis media, sinusitis, bronquitis y neumonía y el uso de antibióticos. Hay que destacar que ha demostrado eficacia en niños (zanamavir está solamente autorizado para el tratamiento de la gripe A o B en adultos adolescentes, es decir, ≥ 12 años). Los resultados en pacientes de riesgo, mayores de 65 años o en pacientes con enfermedades crónicas cardíacas o respiratorias fueron menos concluyentes, si bien estuvieron basados en menos pacientes. Es importante recordar que estos fármacos solo tienen actividad antiviral frente al virus de la influenza y no son efectivos en el tratamiento de otras enfermedades con síntomas parecidos a la gripe, luego es importante un correcto diagnóstico antes de prescribir el fármaco. Además la mayoría de las infecciones en los ensayos clínicos fueron causadas por el virus de la gripe A, luego los datos clínicos relativos al tratamiento de la gripe B son limitados, aunque los datos que se disponen de los estudios son positivos.

Al igual que en el tratamiento, la limitada evidencia sugiere que la profilaxis oral con oseltamivir 75 mg una o dos veces al día durante 6 semanas en un brote de gripe puede prevenir el desarrollo de la gripe adquirida naturalmente en un 76% de los adultos sanos no vacunados. Desde un punto de vista costo efectivo, parece su uso en profilaxis en pacientes de riesgo vacunados, tales como personas mayores con factores de riesgo en caso de brote. En cualquier caso, los datos de eficacia y efectividad de cualquiera de los antivirales en la prevención de complicaciones de la gripe en poblaciones de riesgo son limitados.



Se ha observado in vitro resistencias cruzadas entre mutaciones del virus de la gripe resistentes a zanamivir y mutaciones del virus de la gripe resistentes a oseltamivir. En el uso clínico no se dispone de información suficiente para caracterizar por completo el riesgo de aparición de resistencias y resistencia cruzada a oseltamivir.

Oseltamivir parece tener escasa citotoxicidad relativa en su actividad antiviral y no interfiere en la respuesta inmune en las personas vacunadas.

La evidencia sugiere que la más pronta iniciación de la terapia se asocia con una más rápida resolución de los síntomas. El conocimiento del uso profiláctico de los inhibidores de neuraminidasa está limitado a su uso en periodos de 6 semanas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe, en pacientes inmunocomprometidos.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Ausencia, solo frente a placebo.

La eficacia clínica de oseltamivir no ha sido directamente comparada con el otro inhibidor de neuraminidasa zanamivir o con los inhibidores M_2 amantadina. Oseltamivir parece ser favorable frente a zanamivir para algunos pacientes por su forma de administración, oseltamivir es oral mientras que el zanamivir es inhalado oral. Además, oseltamivir es probable que sea más útil que los inhibidores M_2 por su mayor espectro antiviral, los inhibidores M_2 sólo son eficaces frente al virus de la gripe A, y por su menor potencial de resistencia clínica.

Seguridad

Oseltamivir es generalmente bien tolerado. Náuseas (<10%) y vómitos (10%) fueron los acontecimientos más comunicados en los ensayos clínicos de jóvenes adultos sanos y en pacientes de riesgo.

Zanamivir es administrado vía inhalación oral y se han comunicado casos de broncoespasmos y/o disminución de la función respiratoria, en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica así como en algunos que no tenían antecedentes de enfermedad respiratoria¹⁵. En contraste, oseltamivir no ha sido asociado con acontecimientos adversos respiratorios. Los pacientes con enfermedades subyacentes de pulmón tienen un mayor riesgo de complicaciones por la gripe y



teóricamente se beneficiarían más del tratamiento antiviral, lo que representa una ventaja terapéutica significativa para el oseltamivir.

CONCLUSIÓN

Oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa administrado de manera oral bien tolerado que reduce significativamente la duración y la severidad de la enfermedad, y adelanta el regreso a las actividades normales cuando se inicia pronto (antes de las 40 horas desde el comienzo de los síntomas) en pacientes con gripe adquirida. Oseltamivir representa una útil opción terapéutica frente al zanamivir especialmente en pacientes que prefieren la administración oral o que presentan algún trastorno respiratorio subyacente y, frente al inhibidor M₂ amantadina, aunque es menos caro, es solo efectivo frente a la influenza A y puede tener efectos no deseados a nivel SNC, especialmente en los mayores.

Además, aunque la vacuna anual permanece como la mejor opción de prevención de la gripe, por su cobertura y resultados, puede haber un lugar para oseltamivir en profilaxis en instituciones o como profilaxis adyuvante en pacientes de alto riesgo vacunados durante un brote de la enfermedad o para uso en aquellos pacientes para los que la vacuna no es adecuada o ineficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de TAMIFLU® (Oseltamivir).
2. Klaus S. for WHO Global Influenza Programme. Preventing and treating influenza. *BMJ* 2003; 326:1223-4.
3. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003; 362: 1733–45.
4. Matheson NJ, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Available in The Cochrane Library; Issue 1. Chichester: John Wiley; 2004.
5. Jefferson T, *et al.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. Available in The Cochrane Library; Issue 1. Chichester: John Wiley; 2004.
6. Discusión científica de la EMEA.
7. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N and Ward P. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355(9218):1845-1850.



8. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P and Mills RG. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*. 2000; 283(8):1016-1024.
9. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills R G and Ward P. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(2):127-33.
10. Cooper NJ, *et al*. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235-9.
11. Welliver,R, Monto,A S, Carewicz,O, Schatteman,E, Hassman,M, Hedrick,J, Jackson,H C, Huson,L, Ward,P, Oxford,J S, for the Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator Group. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:748-54.
12. Hayden,F G, Treanor,J J, Fritz,R S, Lobo,M, Betts,R F, Miller,M, Kinnersley,N, Mills,R G, Ward,P, Straus,S E. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza. Randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999;282:1240-6.
13. McClellan,k, Perry,C M. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61:263-8.
14. Dutkowski,R, Thakrar,B, Froehlich,E, Suter,P, Oo,C, Ward,P. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003;26:787-801.
15. Ficha técnica de RELENZA® (Zanamivir).
16. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud vol.29 nº4-2005.