



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 10239

BUENOS AIRES, 26 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012495-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, OSELTAMIVIR 30 mg - 45 mg - 75 mg, aprobada por Certificado N° 48.299.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

LV



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **10239**

Que a fojas 567 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, OSELTAMIVIR 30 mg - 45 mg - 75 mg, aprobada por Certificado N° 48.299 y Disposición N° 6579/99, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 91 a 195, para los prospectos y de fojas 249 a 341, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6579/99 los prospectos autorizados por las fojas 91 a 125 y la información para el paciente autorizada por las fojas 249 a 279, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

LV



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **10239**

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° 48.299 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012495-15-7

DISPOSICIÓN N° **10239**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.023.9** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma INVESTI FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR,
Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, OSELTAMIVIR 30 mg - 45 mg - 75 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6579/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009681-99-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 4092/14.	Prospectos de fs. 91 a 195, corresponde desglosar de s. 91 a 125. Información para el paciente de fs. 249 a 341, corresponde desglosar de fs. 249 a 279.

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

LV



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
48.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

26 NOV. 2015

Expediente N° 1-0047-0000-012495-15-7

DISPOSICIÓN N° 10239

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

10239



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Tamiflu 30 mg, 45 mg y 75 mg cápsulas duras
Oseltamivir
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

26 NOV. 2015

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene datos importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Tamiflu y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir tratamiento con Tamiflu
3. Cómo se administra Tamiflu
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar Tamiflu
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES TAMIFLU Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Tamiflu se utiliza en adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) para el tratamiento de la gripe (influenza). Puede ser empleado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está presente en la población.
- Tamiflu puede prescribirse también a adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 año de edad para prevenir la gripe caso por caso, por ejemplo, si usted ha estado en contacto con alguien que tiene esta afección.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



- Tamiflu puede prescribirse a adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) como **tratamiento preventivo** en circunstancias excepcionales, por ejemplo, si hay una epidemia global de gripe (una pandemia de gripe) y cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección.

Tamiflu contiene oseltamivir, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la neuraminidasa. Estos fármacos evitan la propagación del virus de la gripe dentro del cuerpo. Ayudan a aliviar o a prevenir los síntomas de la infección por el virus de la gripe.

La gripe es una infección causada por un virus. Los signos de la gripe a menudo incluyen fiebre repentina (más de 37,8° C), tos, secreción o congestión nasal, dolor de cabeza, dolores musculares y cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por otras infecciones. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando los virus de la gripe están diseminados en la población. Fuera de los períodos epidémicos, los síntomas pseudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TAMIFLU

No debe recibir Tamiflu:

- Usted es alérgico (hipersensible) a oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (véase Contenido del envase e información adicional).

Si esto le concierne a usted, consulte con su médico y no tome Tamiflu.

Precauciones y advertencias

Antes de iniciar el tratamiento con Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado:

- Si es **alérgico a otros medicamentos**.
- Si padece alguna **enfermedad del riñón**. Si es así, puede que sea necesario ajustar su dosis.
- Si **tiene** alguna **enfermedad grave** que requiera hospitalización inmediata.
- Si su **sistema inmunitario** no funciona adecuadamente.
- Si **sufre enfermedad crónica del corazón o afección respiratoria**.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS 2
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Durante el tratamiento con Tamiflu comente a su médico:

- Si usted nota cambios en su comportamiento o estado de ánimo (eventos neuropsiquiátricos), especialmente si se dieran en niños y adolescentes. Estos pueden ser signos de efectos adversos raros, pero graves.

Tamiflu no es una vacuna de la gripe

Tamiflu no es una vacuna: sirve para tratar la infección o prevenir la propagación del virus de la gripe. Una vacuna le proporciona anticuerpos frente al virus. Tamiflu no cambia la efectividad de la vacuna de la gripe y su médico le puede recetar ambos.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando cualquier otro medicamento, o ha utilizado recientemente alguno, incluso los de venta libre.

Los siguientes medicamentos son particularmente importantes:

- clorpropamida (para tratar la diabetes).
- metotrexato (para tratar por ejemplo, la artritis reumatoidea).
- fenilbutazona (para tratar el dolor y las inflamaciones).
- probenecid (para tratar la gota).

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si está embarazada, si cree que podría estarlo o tiene intención de hacerlo, para que su médico pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Se desconocen los efectos sobre los lactantes. Debe informar a su médico si está en período de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es apropiado en su caso.

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Tamiflu no tiene efecto sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



3. CÓMO SE ADMINISTRA TAMIFLU

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tamiflu indicadas por su médico y consúltelo si tiene dudas.

Tome Tamiflu tan pronto como le sea posible, idealmente dentro de los dos primeros días que haya empezado a tener los síntomas de la gripe.

Dosis recomendadas

Para el tratamiento de la gripe, tome dos dosis diarias. Generalmente, es conveniente tomar una dosis por la mañana y otra por la noche. **Es importante completar el tratamiento entero de 5 días**, incluso si empieza a sentirse mejor rápidamente.

Para la prevención de la gripe o después de haber estado en contacto con una persona infectada, tome una dosis diaria durante 10 días. Lo mejor es tomar esta dosis por las mañanas con el desayuno.

En situaciones especiales, como puede ser en casos de gripe muy extendida o pacientes con el sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará hasta 6 o 12 semanas.

La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente. Debe utilizar la cantidad de cápsulas o suspensión oral que le haya prescrito su médico.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores.

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: Dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: Dosis durante 10 días
40 kg o más	75 mg dos veces por día	75 mg una vez por día

Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg.

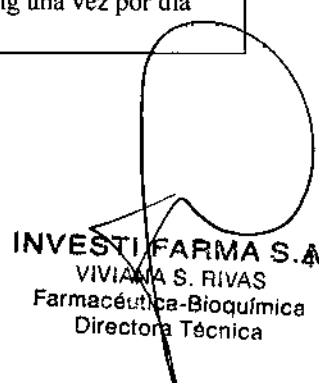
Niños de 1 a 12 años de edad.

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: Dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: Dosis durante 10 días
10 a 15 kg	30 mg dos veces por día	30 mg una vez por día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	45 mg dos veces por día	45 mg una vez por día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	60 mg dos veces por día	60 mg una vez por día
Más de 40 kg	75 mg dos veces por día	75 mg una vez por día

Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Lactantes menores de 1 año (de 0 a 12 meses) de edad.

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad para prevenir la gripe durante una pandemia se debe realizar en base al criterio del médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

<u>Peso corporal</u>	<u>Tratamiento de la gripe:</u> <u>Dosis durante 5 días</u>	<u>Prevención de la gripe:</u> <u>Dosis durante 10 días</u>
<u>3 kg a más de 10 kg</u>	<u>3 mg por kg de peso</u> <u>dos veces por día</u>	<u>3 mg por kg de peso</u> <u>una vez por día</u>

mg por kg = mg por cada kilogramo de peso corporal del niño.
Por ejemplo, si un niño de 6 meses pesa 8 kg, la dosis es 8 kg x 3 mg por kg = 24 mg.

Forma de administración

Trague las cápsulas enteras con agua. No las rompa ni las mastique.

Tamiflu puede ser tomado con o sin alimentos, aunque si se toma con comida puede reducir la posibilidad de sentir o tener malestar (náuseas y vómitos).

Las personas que puedan tener dificultad para tragar las cápsulas pueden emplear un medicamento líquido, Tamiflu suspensión oral, pero si éste no se encuentra disponible, pueden preparar una forma líquida de Tamiflu a partir de las cápsulas. Para las instrucciones véase Preparación de Tamiflu suspensión en casa.

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato con su médico.

En muchos casos de sobredosis, no se comunicaron efectos adversos. Cuando éstos se informaron, fueron similares a los que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la *Sección 4. Posibles efectos adversos.*

Se han notificado más frecuentemente casos de sobredosis con Tamiflu en niños que en adultos y adolescentes. Se debe tener precaución cuando se prepare Tamiflu líquido para los niños y cuando se administren las cápsulas o el líquido de Tamiflu a los niños.

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



10239

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

No se producen efectos adversos cuando deja de tomar Tamiflu. Pero si deja de tomar Tamiflu antes de lo que le indicó su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe. Complete siempre el tratamiento que le haya recetado su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este producto puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Muchas de estas manifestaciones pueden ser causadas por la gripe.

Desde la comercialización de oseltamivir, *raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos graves:*

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides: reacciones alérgicas graves, con hinchazón de cara y piel, sarpullido con picazón, tensión arterial baja y dificultad para respirar.
- Trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia): piel y blanco de los ojos amarillentos, cambios del color de las heces, modificaciones en el comportamiento.
- Edema angioneurótico: hinchazón grave repentina de la piel, principalmente alrededor del área de la cabeza y cuello, incluyendo ojos y lengua, con dificultad para respirar.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: reacción alérgica complicada con posible amenaza para la vida, grave inflamación de la parte externa y posiblemente interna de la piel, inicialmente con fiebre, dolor de garganta, y fatiga, sarpullido de piel, con formación de ampollas, descamación, y grandes áreas de la piel peladas, posible dificultad respiratoria y tensión arterial baja.
- Hemorragia gastrointestinal: hemorragia prolongada del intestino grueso o vómito de sangre.
- *Trastornos neuropsiquiátricos:* según se describen más adelante.

Si nota cualquiera de estos síntomas, consiga ayuda médica inmediatamente.

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente (muy frecuentes y frecuentes) para Tamiflu son: sensación de malestar o malestar (náuseas, vómitos), dolor de estómago, malestar de estómago, dolor de cabeza y jaqueca. Estos efectos adversos por lo general ocurren después de la primera dosis del medicamento y generalmente suelen desaparecer a lo largo del tratamiento. La frecuencia con que aparecen estos efectos se reduce si el fármaco se toma con alimentos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A. 6
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Efectos adversos raros pero graves: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas. Consiga ayuda médica inmediatamente:

Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado efectos adversos raros que incluyen:

- convulsiones y delirio, incluyendo alteración en los niveles de conciencia;
- confusión, comportamiento anormal;
- trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas.

Estos acontecimientos se informaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron en forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones los mismos tuvieron como resultado autolesión y algunos desenlace mortal. Estos trastornos neuropsiquiátricos también se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

- Los pacientes, especialmente niños y adolescentes, deben ser estrechamente observados para detectar los cambios en el comportamiento descritos anteriormente.

Si nota cualquiera de estos síntomas, especialmente en los pacientes más jóvenes, consiga ayuda médica inmediatamente.

Adultos y adolescentes de 13 años y mayores

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Dolor de cabeza.
- Náuseas.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Bronquitis.
- Virus del herpes labial.
- Tos.
- Mareos.
- Fiebre.
- Dolor.
- Dolor en las extremidades.
- Secreción nasal.
- Dificultad para dormir.
- Dolor de garganta.
- Dolor de estómago.
- Cansancio.
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen.
- Infecciones de las vías respiratorias altas (inflamación de nariz, garganta y senos).
- Malestar de estómago.
- Vómitos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Reacciones alérgicas.
- Nivel de conciencia alterado.
- Convulsión.
- Alteraciones del ritmo cardíaco.
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves.
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picazón, piel escamosa).

Efectos adversos raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- Trombocitopenia (número reducido de plaquetas).
- Trastornos de la vista.

Niños de 1 a 12 años de edad

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Tos.
- Congestión nasal.
- Vómitos.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos).
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas.
- Secreción nasal.
- Dolor de estómago.
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen.
- Malestar de estómago.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Inflamación de la piel.
- Trastornos de la membrana del tímpano.

Lactantes menores de 1 año de edad

Los efectos adversos comunicados en niños de 0 a 12 meses de edad, son en su mayoría similares a los efectos adversos notificados en niños mayores (a partir de 1 año). Además, se han comunicado diarrea y dermatitis del pañal.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier evento adverso no mencionado en este Prospecto Información para el paciente, informe a su médico. Sin embargo,

- **si usted o su hijo están enfermos varias veces, o**
 - **si los síntomas de la gripe empeoran o la fiebre continúa,**
- informe a su médico lo antes posible.**

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO


 INVESTIFARMA S.A. 8
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

10239



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Tamiflu al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CÓMO CONSERVAR TAMIFLU

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Las cápsulas de 30 mg, 45 mg y de 75 mg deben conservarse a temperatura inferior a 25°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tamiflu

Qué contiene Tamiflu 30 mg cápsulas duras:

- El principio activo es oseltamivir. Cada cápsula dura contiene 30 mg de oseltamivir (en forma de fosfato de oseltamivir).
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, povidona K30, croscarmelosa sódica, talco y estearilfumarato sódico.

Qué contiene Tamiflu 45 mg cápsulas duras:

- El principio activo es oseltamivir. Cada cápsula dura contiene 45 mg de oseltamivir (en forma de fosfato de oseltamivir).
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, povidona K30, croscarmelosa sódica, talco y estearilfumarato sódico.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Qué contiene Tamiflu 75 mg cápsulas duras:

- El principio activo es oseltamivir. Cada cápsula dura contiene 75 mg de oseltamivir (en forma de fosfato de oseltamivir).
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, povidona K30, croscarmelosa sódica, talco y estearilfumarato sódico.

Aspecto de Tamiflu y contenido del envase

- Tamiflu 30 mg cápsulas duras:

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco amarillo claro con la inscripción "ROCHE" y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción en color azul "30 mg".

- Tamiflu 45 mg cápsulas duras:

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción "ROCHE" y una tapa opaca gris con la inscripción en color azul "45 mg".

- Tamiflu 75 mg cápsulas duras:

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción "ROCHE" y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción en color azul "75 mg".

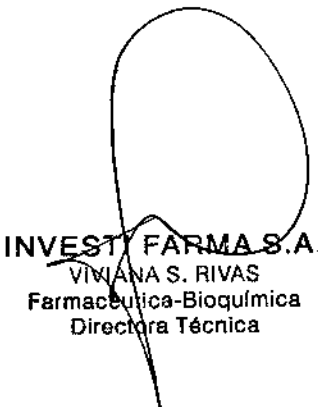
- **Cápsulas duras de 30 mg, 45 mg, 75 mg:** Blister de AL/PVC/PE/PVDC, envases con 10 cápsulas duras.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

*Fecha de la última revisión: Agosto 2015.
NI+ND+RI+EMA+Shpe+CDS:12.0C+13.0C.*

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS 10
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Tamiflu 30 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Para las personas que tengan dificultad para tragar las cápsulas, incluyendo a niños muy pequeños, hay un medicamento en forma líquida, *Tamiflu suspensión oral*.

Si usted necesita un medicamento líquido, pero si no estuviera disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (*véase el Prospecto Información para profesionales*). La preparación elaborada en la farmacia es la opción recomendada.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, usted puede preparar Tamiflu líquido en casa a partir de estas cápsulas.

La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe. La diferencia es la frecuencia en la que se administra.

Preparación de Tamiflu suspensión en casa

- Si tiene la cápsula correcta para la dosis necesaria (una dosis de 30 mg o de 60 mg), abra la cápsula y agite su contenido en una cucharadita (o menos) de alimento edulcorado idóneo. Esto es normalmente adecuado para niños mayores de 1 año. Véase el apartado superior de las instrucciones.
- Si necesita dosis más pequeñas, preparar Tamiflu líquido a partir de las cápsulas requiere más pasos. Esto es adecuado para niños pequeños y bebés: necesitan una dosis de Tamiflu de menos de 30 mg. Véase el apartado inferior de las instrucciones.


Niños de 1 hasta 12 años

Para preparar una dosis de 30 mg o 60 mg, necesitará:

- Una o dos cápsula(s) de Tamiflu de 30 mg.
- Unas tijeras afiladas.
- Un recipiente pequeño.
- Cucharita de 5 ml (cucharita de té).
- Agua.
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo.
Ejemplos: salsa de chocolate, de cereza o de postre (como caramelo o leche condensada).
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharadita de azúcar.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



70239



Paso 1: Comprobar la dosis correcta

Para saber la cantidad correcta que hay que utilizar, busque el peso del paciente en la izquierda de la Tabla.

Mire la columna de la derecha para ver el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.

dosis 30 mg	
dosis 60 mg	

Se debe usar sólo las cápsulas de 30 mg para dosis de 30 mg y 60 mg. No intente preparar dosis de 45 mg o 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 30 mg. En su lugar utilice la cápsula con la dosis apropiada.

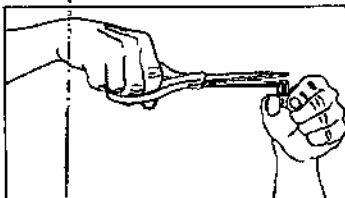
<u>Peso</u>	<u>Dosis de Tamiflu</u>	<u>Número de cápsulas</u>
Hasta 15 kg	30 mg	1 cápsula
15 kg hasta 23 kg	45 mg	No utilizar cápsulas de 30 mg
23 kg hasta 40 kg	60 mg	2 cápsulas

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

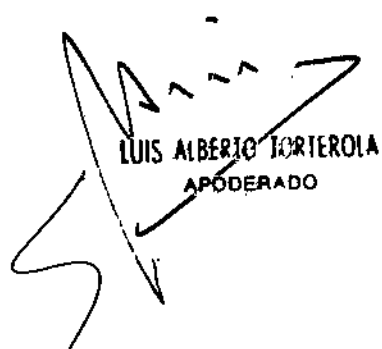
Tome una cápsula de 30 mg en posición vertical sobre un recipiente y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.


Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

Para una dosis de 60 mg abra una segunda cápsula. Vierta todo el polvo dentro del recipiente. Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.



Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

10239



Paso 3: Endulzar el polvo y administrar la dosis

Añada una cantidad pequeña, no más de una cucharadita, de alimento edulcorado al polvo que está en el recipiente.

Esto es para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.

Agite bien la mezcla.



Administrar inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

Si queda algo de mezcla en el recipiente, enjuáguelo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome todo.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Lactantes menores de 1 año

Para preparar una dosis única más pequeña, necesitará:

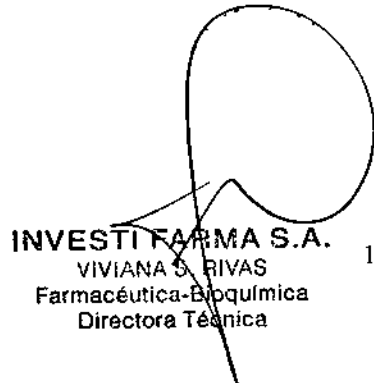
- Una cápsula de Tamiflu de 30 mg.
- Unas tijeras afiladas.
- Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño).
- Un dispensador oral de dosis grande para medir el agua (un dispensador de 5 o 10 ml).
- Un dispensador oral de dosis pequeño que muestre medidas de 0,1 ml para administrar la dosis.
- Cucharita de 5 ml (cucharita de té).
- Agua.
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo de Tamiflu.

Ejemplos: salsa de chocolate, de cereza o de postre (como caramelo o leche condensada).

Ø puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharadita de azúcar.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTÉROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

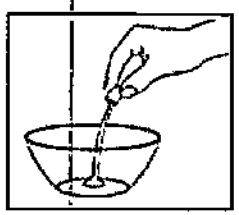
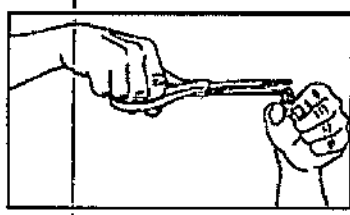
10239



Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

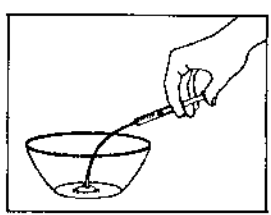
Tome una cápsula de 30 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado. Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



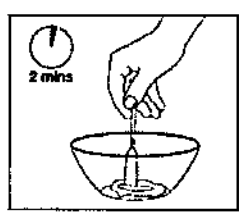
Paso 2: Añadir agua para diluir el medicamento

Utilizar el dispensador más grande para extraer 5 ml de agua.



Añada el agua al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.



No se preocupe si no se disuelve todo el polvo. El polvo no disuelto se corresponde con ingredientes inactivos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

[Handwritten signature]
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

[Handwritten signature]
INVESTI FARMA S.A. 14
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

70239



Paso 3: Elegir la cantidad correcta para el peso del niño

Busque en la columna de la izquierda de la Tabla el peso del niño.

La columna derecha de la Tabla muestra cuánta cantidad de la mezcla líquida necesitará preparar.

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término)

<u>Peso del niño (más próximo)</u>	<u>Cantidad de mezcla que hay que preparar</u>
<u>3 kg</u>	<u>1.5 ml</u>
<u>3.5 kg</u>	<u>1.8 ml</u>
<u>4 kg</u>	<u>2.0 ml</u>
<u>4.5 kg</u>	<u>2.3 ml</u>
<u>5 kg</u>	<u>2.5 ml</u>
<u>5.5 kg</u>	<u>2.8 ml</u>
<u>6 kg</u>	<u>3.0 ml</u>
<u>6.5 kg</u>	<u>3.3 ml</u>
<u>7 kg</u>	<u>3.5 ml</u>
<u>7.5 kg</u>	<u>3.8 ml</u>
<u>8 kg</u>	<u>4.0 ml</u>
<u>8.5 kg</u>	<u>4.3 ml</u>
<u>9 kg</u>	<u>4.5 ml</u>
<u>9.5 kg</u>	<u>4.8 ml</u>
<u>10 kg o más</u>	<u>5.0 ml</u>

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A 15
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

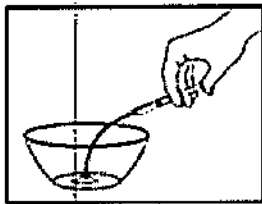
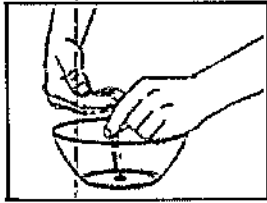
Paso 4: Preparar la mezcla líquida

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.

Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.

Prepárela cuidadosamente para que no se formen burbujas de aire.

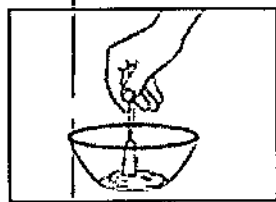
Añadá suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.

**Paso 5: Endulzar y administrársela al niño**

Añadá una cantidad pequeña, no más de una cucharadita, de alimento edulcorado al segundo recipiente.

Esto es para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu.

Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



Administre al niño inmediatamente todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROIA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.¹⁶
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Si queda algo en el segundo recipiente, enjuáguelo con una pequeña cantidad de agua y consiga que el niño lo beba todo. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño el líquido que quedó.

Déle al niño algo para beber.

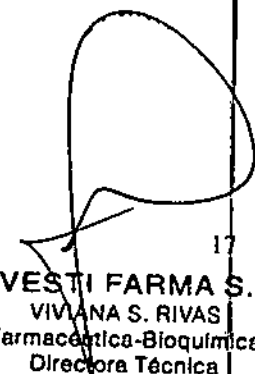
Deseche cualquier resto de líquido que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Fecha de la última revisión: Agosto 2015.
NI+ND+RI+EMA+Shpe+CDS:12.0C+13.0C.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


17
INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Tamiflu 45 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Para las personas que tengan dificultad para tragar las cápsulas, incluyendo a niños muy pequeños, hay un medicamento en forma líquida, *Tamiflu suspensión oral*.

Si usted necesita un medicamento líquido, pero si no estuviera disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (*véase el Prospecto Información para profesionales*). La preparación elaborada en la farmacia es la opción recomendada.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, usted puede preparar Tamiflu líquido en casa a partir de estas cápsulas.

La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe. La diferencia es la frecuencia en la que se administra.

Preparación de Tamiflu suspensión en casa

- Si tiene la cápsula correcta para la dosis necesaria (dosis de 45 mg), abra la cápsula y agite su contenido en una cucharadita (o menos) de alimento edulcorado idóneo. Esto es normalmente adecuado para niños mayores de 1 año. *Véase el apartado superior de las instrucciones.*
- Si necesita dosis más pequeñas, preparar Tamiflu líquido a partir de las cápsulas requiere más pasos. Esto es adecuado para niños pequeños que pesen poco y bebés; necesitan generalmente una dosis de Tamiflu menor de 45 mg. *Véase el apartado inferior de las instrucciones.*

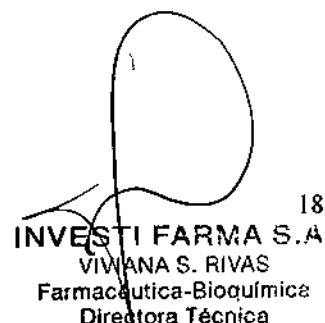
Niños de 1 hasta 12 años

Para preparar una dosis de 45 mg, necesitará:

- **Una cápsula de Tamiflu de 45 mg.**
- **Unas tijeras afiladas.**
- **Un recipiente pequeño.**
- **Cucharita de 5 ml (cucharita de té).**
- **Agua.**
- **Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo.**
Ejemplos: salsa de chocolate, de cereza o de postre (como caramelo o leche condensada).
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharadita de azúcar.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Paso 1: Comprobar la dosis correcta

Para saber la cantidad correcta que hay que utilizar, busque el peso del paciente en la izquierda de la Tabla.

Mire la columna de la derecha para ver el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Se debe usar sólo las cápsulas de 45 mg para dosis de 45 mg. No intente preparar dosis de 30 mg, 60 mg o 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 45 mg. En su lugar utilice la cápsula con la dosis apropiada.

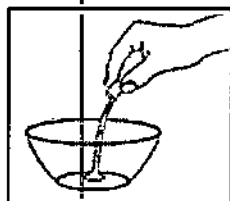
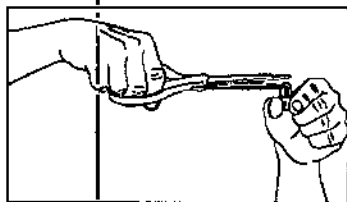
<u>Peso</u>	<u>Dosis de Tamiflu</u>	<u>Número de cápsulas</u>
Hasta 15 kg	30 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg
15 kg hasta 23 kg	45 mg	1 cápsula
23 kg hasta 40 kg	60 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

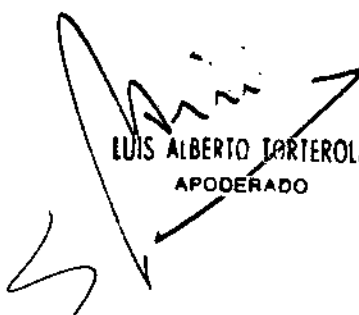
Tome una cápsula de 45 mg en posición vertical sobre un recipiente y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.



Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CORTEROLA
APODERADO

19
INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

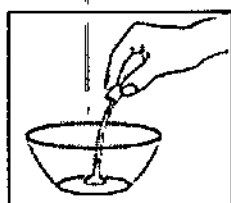
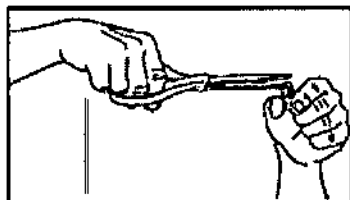
10239



Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

Tome una cápsula de 45 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado. Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.

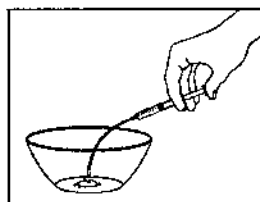
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



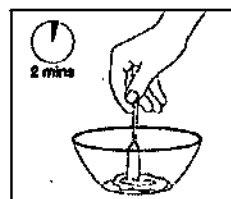
Paso 2: Añada agua para diluir el medicamento

Utilizar el dispensador más grande para extraer 7,5 ml de agua.

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.



No se preocupe si no se disuelve todo el polvo. El polvo no disuelto se corresponde con ingredientes inactivos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

21
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

70239



Paso 3: Elegir la cantidad correcta para el peso del niño

Busque en la columna de la izquierda de la Tabla el peso del niño.

La columna derecha de la Tabla muestra cuánta cantidad de la mezcla líquida necesitará preparar.

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término)

<u>Peso del niño (más próximo)</u>	<u>Cantidad de mezcla que hay que preparar</u>
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg o más	5,0 ml

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

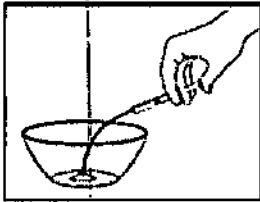
22
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



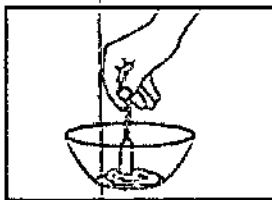
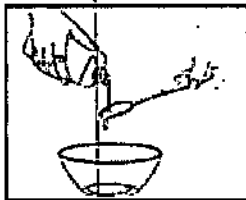
Paso 4: Preparar la mezcla líquida

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
Prepárela cuidadosamente para que no se formen burbujas de aire.
Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



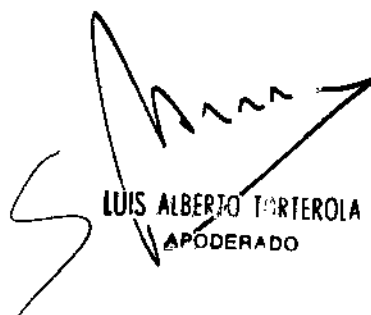
Paso 5: Endulzar y administrársela al niño


Añada una cantidad pequeña, no más de una cucharadita, de alimento edulcorado al segundo recipiente.
Esto es para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu.
Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



Administre al niño inmediatamente todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

23

10239



Si queda algo en el segundo recipiente, enjuáguelo con una pequeña cantidad de agua y consiga que el niño lo beba todo. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño el líquido que quedó.

Déle al niño algo para beber.

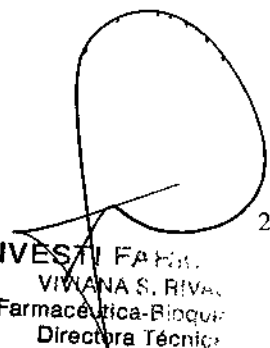
Deseche cualquier resto de líquido que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Fecha de la última revisión: Agosto 2015.
NI+ND+RI+EMA+Shpe+CDS:12.0C+13.0C.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTI FARM.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Tamiflu 75 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Para las personas que tengan dificultad para tragar las cápsulas, incluyendo a niños muy pequeños, hay un medicamento en forma líquida, *Tamiflu suspensión oral*.

Si usted necesita un medicamento líquido, pero si no estuviera disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (*véase el Prospecto Información para profesionales*). La preparación elaborada en la farmacia es la opción recomendada.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, usted puede preparar Tamiflu líquido en casa a partir de estas cápsulas.

La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe. La diferencia es la frecuencia en la que se administra.

Preparación de Tamiflu suspensión en casa

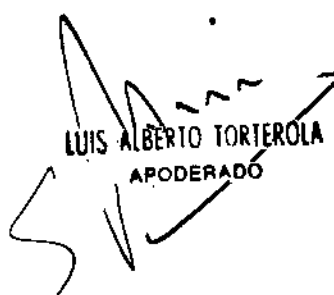
- Si tiene la cápsula correcta para la dosis necesaria (dosis de 75 mg), abra la cápsula y agite su contenido en una cucharadita (o menos) de alimento edulcorado idóneo. Esto es normalmente adecuado para niños mayores de 1 año. *Véase el apartado superior de las instrucciones.*
- Si necesita dosis más pequeñas, preparar Tamiflu líquido a partir de las cápsulas requiere más pasos. Esto es adecuado para niños pequeños que pesen poco y bebés: necesitan generalmente una dosis de Tamiflu menor de 30 mg. *Véase el apartado inferior de las instrucciones.*


Adultos, adolescentes de 13 años en adelante, y niños que pesan 40 kg o más

Para preparar una dosis de 75 mg, necesitará:

- Una cápsula de Tamiflu de 75 mg.
- Unas tijeras afiladas.
- Un recipiente pequeño.
- Cucharita de 5 ml (cucharita de té).
- Agua.
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo.
Ejemplos: salsa de chocolate, de cereza o de postre (como caramelo o leche condensada).
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharadita de azúcar.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Paso 1: Comprobar la dosis correcta

Para saber la cantidad correcta que hay que utilizar, busque el peso del paciente en la izquierda de la Tabla.

Mire la columna de la derecha para ver el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Se debe usar sólo las cápsulas de 75 mg para dosis de 75 mg. No intente preparar dosis de 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 30 mg o 45 mg.

<u>Peso</u>	<u>Dosis de Tamiflu</u>	<u>Número de cápsulas</u>
<u>40 kg y más</u>	<u>75 mg</u>	<u>1 cápsula</u>

Para niños que pesan menos de 40 kg

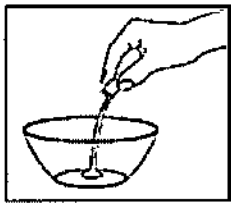
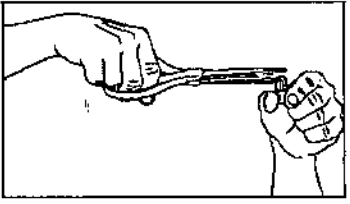
Si necesita preparar una dosis menor a 75 mg para niños que pesan menos de 40 kg, véase a continuación.

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

Tome una cápsula de 75 mg en posición vertical sobre un recipiente y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.



Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

[Signature]
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

[Signature]
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

10239

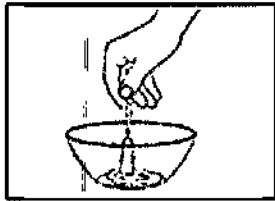


Paso 3: Endulzar el polvo y administrar la dosis

Añada una cantidad pequeña, no más de una cucharadita, de alimento edulcorado al polvo que está en el recipiente.

Esto es para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.

Agite bien la mezcla.



Administrar inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

Si queda algo de mezcla en el recipiente, enjuáguelo con una pequeña cantidad de agua y dáselo al paciente para que tome todo.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Lactantes menores de 1 año y niños que pesan menos de 40 kg

Para preparar una dosis única más pequeña, necesitará:

- Una cápsula de Tamiflu de 75 mg.
- Unas tijeras afiladas.
- Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño).
- Un dispensador oral de dosis grande para medir el agua (un dispensador de 5 o 10 ml).
- Un dispensador oral de dosis pequeño que muestre medidas de 0,1 ml para administrar la dosis.
- Cucharita de 5 ml (cucharita de té).
- Agua.
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo de Tamiflu.

Ejemplos: salsa de chocolate, de cereza o de postre (como caramelo o leche condensada).

O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharadita de azúcar.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

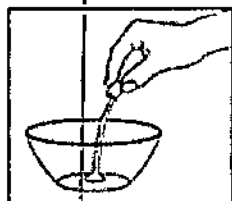
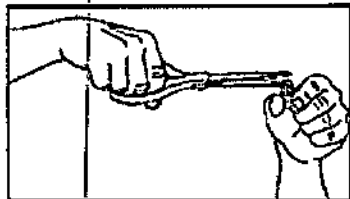


10239

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

Tome una cápsula de 75 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado. Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.

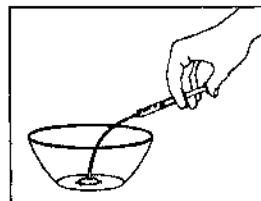
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



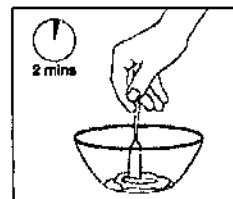
Paso 2: Añadir agua para diluir el medicamento

Utilizar el dispensador más grande para extraer 12,5 ml de agua.

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.



No se preocupe si no se disuelve todo el polvo. El polvo no disuelto se corresponde con ingredientes inactivos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

2
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Paso 3: Elegir la cantidad correcta para el peso del niño

Busquen la columna de la izquierda de la Tabla el peso del niño.


La columna derecha de la Tabla muestra cuánta cantidad de la mezcla líquida necesitará preparar.

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término)

<u>Peso del niño (más próximo)</u>	<u>Cantidad de mezcla que hay que preparar</u>
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg o más	5,0 ml

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

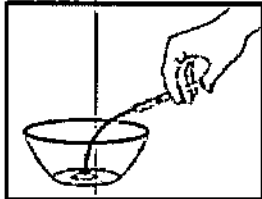

INVESTIFARMA S.A.²⁹
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



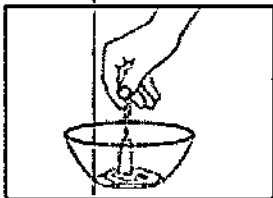
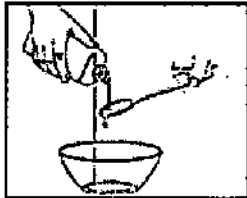
Paso 4: Preparar la mezcla líquida

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
Prepárela cuidadosamente para que no se formen burbujas de aire.
Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



Paso 5: Endulzar y administrársela al niño

Añada una cantidad pequeña, no más de una cucharadita, de alimento edulcorado al segundo recipiente.
Esto es para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu.
Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



Administre al niño inmediatamente todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu).

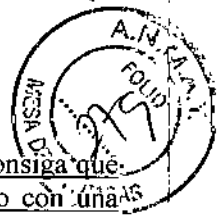
Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

S

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

30
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

1023 a



Si queda algo en el segundo recipiente, enjuáguelo con una pequeña cantidad de agua y consiga que el niño lo beba todo. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño el líquido que quedó.


Déle al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto de líquido que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Fecha de la última revisión: Agosto 2015.
NI+ND+RI+EMA+Shpe+CDS:12.0C+13.0C.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


31
INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

Cápsulas duras 30 mg, 45 mg y 75 mg.

Industria Suiza
Expendio bajo receta

Composición

Cada cápsula dura contiene 39,4 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 30 mg de oseltamivir, en un excipiente de almidón pregelatinizado 18,56 mg, povidona K30: 2,68 mg, croscarmelosa sódica 1,36 mg, talco 3,32 mg y estearilfumarato sódico 0,68 mg.

Cada cápsula dura contiene 59,1 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 45 mg de oseltamivir, en un excipiente de almidón pregelatinizado 27,84 mg, povidona K30: 4,02 mg, croscarmelosa sódica 2,04 mg, talco 4,98 mg y estearilfumarato sódico 1,02 mg.

Cada cápsula dura contiene 98,5 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 75 mg de oseltamivir, en un excipiente de almidón pregelatinizado 46,4 mg, povidona K30: 6,7 mg, croscarmelosa sódica 3,4 mg, talco 8,3 mg y estearilfumarato sódico 1,7 mg.

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico; inhibidor de la neuraminidasa.

Indicaciones

Tratamiento de la gripe

Tamiflu está indicado en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el período de dos días después de la aparición de los primeros síntomas.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

INVEST FAPMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



10239

Profilaxis de la gripe

- Profilaxis posexposición en personas de 1 año o mayores después del contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la profilaxis de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (por ejemplo, en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una profilaxis estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la profilaxis de la gripe posexposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

El empleo de antivirales para el tratamiento y profilaxis de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de oseltamivir para el tratamiento y profilaxis, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes, la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de los medicamentos de la gripe en cada temporada y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: J05AH02.

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico; inhibidor de la neuraminidasa.

Propiedades farmacodinámicas

Fosfato de oseltamivir es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato) que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso en el organismo.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Carboxilato de oseltamivir inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Fosfato de oseltamivir inhibe *in vitro* la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente impide la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo*, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en seres humanos con 75 mg dos veces por día.

La actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos.

Los valores de CI_{50} de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue de 2,6 nM. Se han observado en los ensayos publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Estudios clínicos

Tratamiento de la infección gripal

La indicación está basada en los ensayos clínicos de gripe adquirida en forma natural en los que la infección predominante fue el virus influenza A.

Oseltamivir es únicamente efectivo frente a la enfermedad causada por el virus influenza. Por lo tanto, los análisis estadísticos se presentan solamente para sujetos infectados por este virus. En la población por intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó pacientes tanto positivos como negativos para el virus influenza, la eficacia primaria se redujo en forma proporcional al número de individuos negativos para el virus influenza. Globalmente, en la población tratada, se confirmó la infección gripal en el 67% (rango de 46% a 74%) de los pacientes incorporados.

De los pacientes de edad avanzada, el 64% fue positivo para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, el 62% fue también positivo para este virus. En todos los ensayos Fase III de tratamiento, los pacientes fueron incluidos únicamente durante el período en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}C$ acompañada por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofrío/sudor, malestar, cansancio o cefalea). En un análisis agrupado de todos los adultos y adolescentes positivos para el virus influenza ($n = 2.413$) que participaban en ensayos de tratamiento de la gripe, 75 mg de oseltamivir dos veces por día durante 5 días redujeron la mediana de duración de la enfermedad gripal en aproximadamente un día, de 5,2 días (IC 95%: 4,9 - 5,5 días) en el grupo placebo a 4,2 días (IC 95%: 4,0 - 4,4 días; $p \leq 0,0001$).

La proporción de pacientes que desarrollaron complicaciones específicas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, descendió del 12,7% (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6% (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en aquéllos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces por día durante 5 días, no se acortó significativamente. La duración total de la fiebre disminuyó en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los pacientes de edad avanzada positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones específicas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19% (52/268) en el grupo placebo al 12% (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

En los pacientes positivos para el virus influenza con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas, la incidencia combinada de las complicaciones del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos fue del 17% (22/133) en el grupo placebo y del 14% (16/188) en la población a la que se administró oseltamivir ($p = 0,5976$).

Tratamiento de la gripe en niños: En un ensayo de diferentes niños sanos (65% positivos para el virus influenza) con edades de 1 a 12 años (edad media 5,3 años) que tenían fiebre ($\geq 37,8^\circ \text{C}$) además de tos o catarro, el 67% de los pacientes positivos para el virus influenza estaba infectado con virus influenza A y el 33% con influenza B. El tratamiento con oseltamivir, comenzado dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, redujo significativamente el tiempo libre de enfermedad (definido como la recuperación simultánea de la actividad y salud normal y el alivio de la fiebre, tos y catarro) en 1,5 días (IC 95%: 0,6 - 2,2 días; $p < 0,0001$) comparado con el placebo. En niños, oseltamivir disminuyó la incidencia de otitis media aguda de 26,5% (53/200) en el grupo placebo a 16% (29/183) en el tratado con oseltamivir ($p = 0,013$).

Se completó un segundo ensayo en 334 niños asmáticos con edades de 6 a 12 años de los cuales el 53,6% fue positivo para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración promedio de la enfermedad no se redujo significativamente. En el día 6 (último día de tratamiento) el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) había aumentado en un 10,8% en el grupo tratado con oseltamivir, comparado con el 4,7% en el grupo placebo ($p = 0,0148$) en esta población.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tamiflu en uno o más grupos de la población pediátrica en gripe (*véase Posología y formas de administración* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

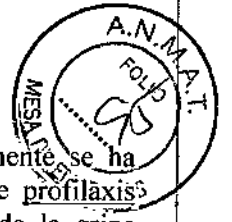
La indicación en lactantes menores de 1 año de edad está basada en la extrapolación de datos de eficacia de niños mayores y la posología recomendada en datos de modelos farmacocinéticos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15% de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33% en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los pacientes infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 pacientes infectados con el virus influenza B de todos los ensayos para su análisis. Oseltamivir redujo el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas en 0,7 días (IC 95%: 0,1 - 1,6 días; $p = 0,022$), y la duración de la fiebre ($\geq 37,8^\circ \text{C}$), tos y catarro en un día (IC 95%: 0,4 - 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS 4
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Profilaxis de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la profilaxis de la enfermedad gripal adquirida naturalmente, se ha demostrado en un ensayo de profilaxis posexposición en familias y en dos ensayos de profilaxis estacional. La variable primaria de eficacia de todos estos ensayos fue la incidencia de la gripe confirmada por análisis de laboratorio. La virulencia de las epidemias de gripe no es predecible, varía dentro de una región y de una a otra estación, por lo tanto, cambia también el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Profilaxis posexposición: En un ensayo en contactos (12,6% vacunados contra la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez por día, se inició dentro de los dos días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. El diagnóstico de gripe 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 oseltamivir (reducción del 92% [IC 95%: 6 - 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) en contactos de casos de gripe verdaderos fue de 10 (IC 95%: 9 - 12), frente a 16 (IC 95%: 15 - 19) en el total de la población por intención de tratar (ITT), independientemente del estado de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de profilaxis posexposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la profilaxis de la gripe adquirida naturalmente tanto en los casos manifiestos como en los de contactos familiares. La variable primaria de eficacia para este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares. La profilaxis con oseltamivir duró 10 días. En el total de la población, la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares se redujo de un 20% (27/136) en el grupo que no recibió profilaxis a un 7% (10/135) en el que la recibió (reducción del 62,7% [IC 95%: 26,0 - 81,2; $p = 0,0042$]). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, hubo una reducción de la incidencia de gripe de un 26% (23/89) en el grupo que no recibió profilaxis a un 11% (9/84) en el que la recibió (reducción del 58,5% [IC 95%: 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

De acuerdo con el análisis del subgrupo de niños de 1 a 12 años de edad, la incidencia de gripe clínica en niños confirmada por análisis de laboratorio disminuyó significativamente de un 19% (21/111) en el grupo que no recibió profilaxis a un 7% (7/104) en el que la recibió (reducción del 64,4% [IC 95%: 15,8 - 85,0; $p = 0,0188$]). La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en niños que no estaban eliminando el virus en el momento de iniciar el ensayo, se redujo de un 21% (15/70) en el grupo que no recibió profilaxis a un 4% (2/47) en el que la recibió (reducción del 80,1% [IC 95%: 22,0 - 94,9; $p = 0,0206$]). El NNT para la población pediátrica total fue de 9 (IC 95%: 7 - 24) y de 8 (IC 95%: 6, límite superior no estimable) en la población por intención de tratar (ITT) global y en la de contactos pediátricos de casos manifiestos infectados (ITT-II), respectivamente.

Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: En un análisis agrupado de otros dos ensayos realizados en adultos sanos no vacunados, oseltamivir 75 mg una vez por día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8%) en el grupo placebo a 6/520 (1,2%) en el grupo oseltamivir (76% de reducción [IC 95%: 1,6 - 5,7; $p = 0,0006$]) durante un brote de gripe en la población. En este ensayo el NNT fue de 28 (IC 95%: 24 - 50).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en instituciones geriátricas, donde el 80% de los participantes había sido vacunado en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez por días administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica, de 12/272 (4,4%) en el grupo placebo, a 1/276 (0,4%) en el grupo oseltamivir (reducción del 92% [IC 95%: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). En este ensayo el NNT fue de 25 (IC 95%: 23 - 62).

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunocomprometidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunocomprometidos (388 con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], ningún paciente con otro tipo de inmunosupresión), incluyendo 18 niños con edades de 1 a 12 años. La variable principal de este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio mediante cultivo vírico y/o un incremento de cuatro veces el valor de anticuerpos por HAI. La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio fue del 2,9% (7/238) en el grupo placebo y de 2,1% (5/237) en el de oseltamivir (IC 95%: -2,3 - 4,1; p = 0,772).

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la reducción del riesgo de complicaciones.

Resistencia a oseltamivir

Ensayos clínicos: El riesgo de aparición de cepas de virus influenza con susceptibilidad reducida o resistencia clara a oseltamivir ha sido estudiado en ensayos clínicos realizados por Roche. Todos aquellos pacientes que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir lo hicieron en forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo en forma natural sin que se observara deterioro clínico.

Tabla 1. Resistencia a oseltamivir.

Población de Pacientes	(% de Pacientes con mutaciones resistentes)	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	4/1.245 (0,32%)	5/1.245 (0,4%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* El genotipado completo no se realizó en todos los ensayos.

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en la profilaxis de la gripe posexposición (7 días), posexposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes, no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada con el uso de Tamiflu. Tampoco se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunocomprometidos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

Handwritten signature and scribble.

INVESTIFARMA S6A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Datos clínicos y de farmacovigilancia: Las mutaciones ocurridas en forma espontánea asociadas con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en cepas aisladas del virus influenza A y B en pacientes que no habían sido expuestos a oseltamivir. Se han aislado en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir. Los inmunocomprometidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con oseltamivir, así como las que fueron creadas en el laboratorio, presentan mutaciones en las neuronaminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico. Desde 2007 se ha generalizado la resistencia asociada con la mutación H275Y en las cepas estacionales H1N1. La susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente. En 2008, la mutación H275Y se encontró en más del 99% de las cepas aisladas del virus de la gripe H1N1 que circuló en Europa. Del virus H1N1 2009 (gripe porcina) prácticamente todas las cepas eran susceptibles al oseltamivir, con sólo informes esporádicos de resistencia en relación con regímenes de tratamiento y de profilaxis.

Los profesionales médicos deberán tener en cuenta toda la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad a la droga del virus de la influenza en cada estación al decidir si se debe o no prescribir Tamiflu (se obtendrá la información más actualizada en los sitios de la Organización Mundial de la Salud o bien los sitios gubernamentales locales de referencia).

Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de fosfato de oseltamivir (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir), principalmente por las esterasas hepáticas. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo se pueden determinar 30 minutos después de la ingesta, alcanzan los valores máximos al cabo de 2 a 3 horas de su administración y superan sustancialmente las cifras correspondientes al profármaco (> 20 veces). Como mínimo, el 75% de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5% de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de carboxilato de oseltamivir, es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, el carboxilato de oseltamivir se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Según se ha demostrado a partir de los estudios realizados en hurones, ratas y conejos, la porción activa llega a todos los sitios claves de la infección por el virus influenza. En estos ensayos, se observaron concentraciones del metabolito activo con potencia antiviral en el pulmón, el lavado broncoalveolar, la mucosa nasal, el oído medio y la tráquea luego de la administración oral de fosfato de oseltamivir.

La unión de carboxilato de oseltamivir con las proteínas plasmáticas humanas es mínima (3% aproximadamente). La unión del profármaco a las proteínas plasmáticas humanas es del 42%, siendo estos niveles insuficientes para provocar interacciones farmacológicas significativas.

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en carboxilato de oseltamivir por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P-450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90%) mediante su conversión en carboxilato de oseltamivir que ya no se metaboliza más, sino que se expele en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de carboxilato de oseltamivir disminuyen con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente (> 99%) por excreción renal. El clearance renal (18,8 l/hora) es superior al índice de filtración glomerular (7,5 l/hora), lo que indica que además de la filtración glomerular tiene lugar secreción tubular. Menos del 20% de la dosis oral marcada radiactivamente se elimina en las heces.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Lactantes menores de 1 año de edad: Se evaluaron la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Tamiflu en dos ensayos abiertos, no controlados, que incluían niños infectados con gripe menores de un año de edad (n = 135). La tasa de clearance del metabolito activo, corregido para el peso corporal, disminuye con edades por debajo de un año. La exposición al metabolito también es más variable en los niños más pequeños. Los datos disponibles después de la administración de una dosis de 3 mg/kg en lactantes de 0 a 12 meses de edad, muestran exposiciones al profármaco y al metabolito que pueden ser eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos utilizando la dosis aprobada (véanse Indicaciones y Posología y formas de administración). Las reacciones adversas notificadas concordaron con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.

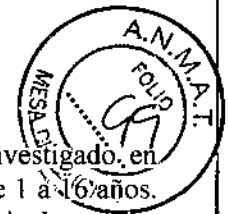
No se dispone actualmente de datos para lactantes menores de 1 año de edad para la profilaxis de la gripe posexposición. No se ha estudiado la profilaxis en niños menores de 12 años de edad durante una epidemia de gripe en la población.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

8



Lactantes y niños de 1 año o mayores: La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en lactantes, niños y adolescentes con edades de 1 a 16 años. La farmacocinética de dosis múltiples se estudió en un escaso número de niños que participaban en un ensayo de eficacia clínica. Los niños más jóvenes eliminaron tanto el profármaco como su metabolito activo más rápidamente que los adultos, dando como resultado una exposición menor para una misma dosis mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg se logran exposiciones a carboxilato de oseltamivir comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35% mayor en los pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años tratados con dosis comparables de oseltamivir. Los valores de vida media de eliminación observados en esta población fueron similares a los registrados en los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y tolerabilidad de este medicamento, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes de edad avanzada, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina inferior a 60 ml/minuto) (véase *Posología y formas de administración*).

Pacientes con insuficiencia renal

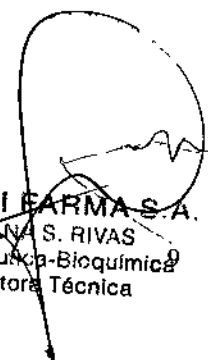
La administración de 100 mg de fosfato de oseltamivir dos veces por día, durante cinco días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a carboxilato de oseltamivir es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, véase *Posología y formas de administración*.

Tratamiento de la gripe: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 60 ml/min. En aquellos con clearance de creatinina > 30 – 60 ml/min, se recomienda reducir la dosis a 30 mg de Tamiflu, dos veces por día, durante 5 días. Si el clearance de creatinina es de 10 – 30 ml/min, se aconseja disminuir la dosis a 30 mg de Tamiflu, una vez por día, durante 5 días. En los pacientes sometidos a hemodiálisis de rutina una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu se puede administrar antes del inicio de la diálisis, si los síntomas de la gripe se desarrollan durante las 48 horas entre sesiones de diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas a un nivel terapéutico, una dosis de 30 mg debe ser administrada después de cada sesión de hemodiálisis.

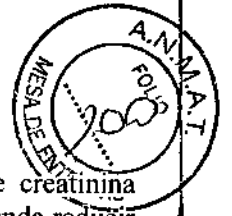
Se recomienda para el tratamiento de pacientes sometidos a diálisis peritoneal una dosis de 30 mg de Tamiflu, administrada antes del inicio de la diálisis, seguida por otra de 30 mg cada 5 días (véanse *Posología y formas de administración*, y *Precauciones y advertencias*). La farmacocinética de oseltamivir no ha sido estudiada en pacientes no sometidos a diálisis con “enfermedad renal terminal” (por ejemplo, con un clearance de creatinina de < 10 ml/min). Por lo tanto, la administración no puede ser recomendada para este grupo.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

10239



Profilaxis de la gripe: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 60 ml/min. En aquellos con clearance de creatinina > 30 – 60 ml/min, se recomienda reducir la dosis a 30 mg de Tamiflu, una vez por día. En pacientes con clearance de creatinina entre 10 – 30 ml/min que reciben Tamiflu, se aconseja reducir la dosis a 30 mg de Tamiflu cada dos días. En los sometidos a hemodiálisis de rutina una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu se puede administrar antes del inicio de la diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas a un nivel terapéutico, una dosis de 30 mg debe ser administrada después de cada segunda sesión de hemodiálisis. Se recomienda para la profilaxis de pacientes sometidos a diálisis peritoneal una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu, administrada antes del inicio de la diálisis, seguida por otra de 30 mg administrada cada 7 días (véanse Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias). La farmacocinética de oseltamivir no ha sido estudiada en pacientes no sometidos a diálisis con “enfermedad renal terminal” (por ejemplo, con un clearance de creatinina de < 10 ml/min). Por lo tanto, la administración no puede ser recomendada para este grupo.

Pacientes con insuficiencia hepática

Basados en los estudios *in vitro* se concluye que en los pacientes con insuficiencia hepática no cabe esperar un aumento significativo de la exposición al oseltamivir ni tampoco una disminución importante de la exposición a su metabolito activo (véase Posología y formas de administración).

Pacientes embarazadas

Un análisis farmacocinético combinado de población indica que el régimen posológico de Tamiflu mencionado previamente resulta en la exposición más baja (30% en promedio en todos los trimestres) para el metabolito activo en las mujeres embarazadas en comparación con las que no lo están. Sin embargo, la exposición menor pronosticada permanece por encima de las concentraciones inhibitorias (valores IC95) y a nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus de la gripe. Además, existe evidencia de estudios observacionales que muestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por consiguiente, no se recomiendan ajustes de dosis para el tratamiento o profilaxis de la gripe en mujeres embarazadas.

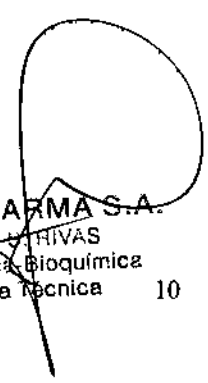
Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo particular para el ser humano, de acuerdo con los estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Los resultados de los estudios convencionales de carcinogénesis en roedores mostraron una tendencia hacia un aumento dosis-dependiente de algunos tumores que son característicos de las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el riesgo-beneficio de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA ESTRIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica 10

10239



Se llevaron a cabo estudios teratológicos en ratas y conejos con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo efectos adversos sobre ratas de ambos sexos. En estudios pre y posnatales en ratas se observó una prolongación del parto con dosis de 1.500 mg/kg/día; el margen de seguridad entre la exposición en seres humanos y la dosis máxima sin efecto (500 mg/kg/día) en ratas es de 480 veces para oseltamivir y 44 veces para el metabolito activo, respectivamente. La exposición fetal en ratas y conejos fue aproximadamente del 15 al 20% de la de la madre.

En ratas en período de lactancia, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Existen datos limitados que indican que oseltamivir y su metabolito activo se eliminan en la leche materna. La extrapolación de los datos de los animales da una estimación de 0,01 mg/día y 0,3 mg/día para los compuestos respectivos.

Se observó para oseltamivir un potencial de sensibilización de la piel, en un ensayo de "maximización" en cobayas. Aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo sin formular mostró eritema después de la exposición. Se detectó una irritación ocular reversible en conejos.

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal fosfato de oseltamivir administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron efectos adversos en ratas adultas, en crías de rata de 7 días produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. Estas reacciones se observaron con dosis de 657 mg/kg y mayores. No se registraron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días posparto).

Posología y formas de administración

Posología

Tamiflu cápsulas duras y Tamiflu suspensión son formulaciones bioequivalentes. Las dosis de 75 mg se pueden administrar en forma de:

- una cápsula de 75 mg o
- una cápsula de 30 mg y otra de 45 mg o
- en forma de una dosis de 30 mg y otra de 45 mg de la suspensión.

Tamiflu polvo para suspensión oral (6 mg/ml) es la forma farmacéutica de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica 11

10239



Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

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

Tabla 2. Pauta posológica en función del peso: *para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos.*

<u>Peso corporal</u>	<u>Posología recomendada para 5 días</u>
> 40 kg	75 mg dos veces por día

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

Profilaxis posexposición: La dosis recomendada para prevenir la gripe después de un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez por día durante 10 días para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos.

Tabla 3. Pauta posológica en función del peso: *para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos.*

<u>Peso corporal</u>	<u>Posología recomendada para 5 días</u>
> 40 kg	75 mg una vez por día

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: La dosis recomendada para la **profilaxis** de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez por día hasta 6 semanas.

Población pediátrica

Niños de 1 a 12 años de edad

Para lactantes y niños de 1 año o mayores Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg y suspensión oral.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANAS, RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

12

10239



Tratamiento: Se recomienda la siguiente posología en función del peso para el tratamiento de lactantes y niños de 1 año o mayores:

Tabla 4. Pauta posológica en función del peso: para niños de 1 a 12 años de edad.

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días
10 kg a 15 kg	30 mg dos veces por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces por día
> 40 kg	75 mg dos veces por día

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

Profilaxis posexposición: La posología recomendada de Tamiflu es:

Tabla 5. Pauta posológica en función del peso: para niños de 1 a 12 años de edad.

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días
10 kg a 15 kg	30 mg una vez por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez por día
> 40 kg	75 mg una vez por día

Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: La profilaxis durante una epidemia de gripe no se ha estudiado en niños menores de 12 años de edad.

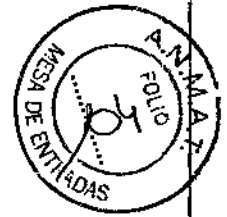
Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APÓDERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

13

10239



Lactantes de 0 a 12 meses de edad

Tratamiento: La dosis recomendada para el tratamiento de lactantes de 0 a 12 meses de edad es de 3 mg/kg dos veces por día. Esto se basa en datos de farmacocinética y seguridad que indican que con esa dosis en lactantes de 0 a 12 meses de edad se obtienen concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que pueden ser clínicamente eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda la siguiente pauta posológica:

Tabla 6. Pauta posológica en función del peso: para lactantes de 0 a 12 meses de edad.

<u>Peso corporal*</u>	<u>Posología recomendada para 5 días</u>
3 kg	9 mg dos veces por día
4 kg	12 mg dos veces por día
5 kg	15 mg dos veces por día
6 kg	18 mg dos veces por día
7 kg	21 mg dos veces por día
8 kg	24 mg dos veces por día
9 kg	27 mg dos veces por día
10 kg	30 mg dos veces por día

* Esta Tabla no menciona todos los pesos posibles para esta población. Para todos los pacientes menores de 1 año de edad, debe utilizarse 3 mg/kg para determinar la dosis independientemente del peso del paciente.

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

Esta recomendación posológica no es para niños prematuros, es decir, para aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 semanas. Son insuficientes los datos disponibles para estos pacientes en los que se podría requerir una posología diferente debido a la inmadurez fisiológica de sus funciones.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. PIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

14

10239



Profilaxis posexposición: La dosis de profilaxis recomendada en niños menores de 1 año durante un brote pandémico de gripe es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta recomendación se basa en datos clínicos en lactantes y niños de 1 año o mayores y en adultos que muestran que una dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis de tratamiento diario es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe. Se aconseja la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para la profilaxis de lactantes de 0 a 12 meses de edad:

Tabla 7. Pauta posológica en función de la edad: *para lactantes de 0 a 12 meses de edad.*

<u>Edad</u>	<u>Posología recomendada para 10 días</u>
<u>de 0 meses a 12 meses</u>	<u>3 mg/kg una vez por día</u>

Esta recomendación posológica no es para niños prematuros, es decir, para aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 semanas. Son insuficientes los datos disponibles para estos pacientes en los que se podría requerir una posología diferente debido a la inmadurez fisiológica de sus funciones.

Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: No se ha estudiado la profilaxis durante una epidemia de gripe en niños de 0 a 12 meses de edad.

Véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis, a menos que exista evidencia de insuficiencia renal moderada o grave.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

15



Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave, como se detalla en la Tabla 7.

Tabla 8: Pauta posológica en función de la insuficiencia renal: *para adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad).*

Clearance de creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min.)	75 mg dos veces por día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces por día
> 10 a 30 (ml/min.)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez por día
≤ 10 (ml/min.)	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes en hemodiálisis	30 mg después de cada sesión de hemodiálisis
Pacientes en diálisis peritoneal*	30 mg (suspensión o cápsulas) en una dosis única

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el clearance del carboxilato de oseltamivir sea mayor cuando se usa el tipo de diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

Profilaxis de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave, como se detalla en la Tabla 8.

Tabla 9: Pauta posológica en función de la insuficiencia renal: *para adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad).*

Clearance de creatinina	Posología recomendada para la <u>profilaxis</u>
> 60 (ml/min.)	75 mg una vez por día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez por día
> 10 a 30 (ml/min.)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada dos días
≤ 10 (ml/min.)	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes en hemodiálisis	30 mg después de cada segunda sesión de hemodiálisis
Pacientes en diálisis peritoneal*	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez por semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el clearance del carboxilato de oseltamivir sea mayor cuando se usa el tipo de diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tipo de tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

(Handwritten signature)
LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

10239



Los datos clínicos disponibles en lactantes y niños (de 12 años o menores) con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis ni para el tratamiento ni para la profilaxis en los pacientes con insuficiencia hepática. No se han realizado ensayos en niños con alteraciones hepáticas.

Pacientes inmunocomprometidos

Se ha evaluado una mayor duración de la profilaxis estacional de la gripe, hasta 12 semanas, en pacientes inmunocomprometidos (véanse *Precauciones y advertencias; Reacciones adversas, y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Forma de administración

Vía oral.

Los pacientes incapaces de tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras afecciones causadas por agentes distintos del virus influenza (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

El empleo de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y profilaxis de la gripe cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

La susceptibilidad a oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la gripe ha demostrado ser muy variable (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). Por lo tanto, los médicos a la hora de decidir si se debe usar Tamiflu, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA V. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

10239



Pacientes con afección médica grave concomitante

No existe información disponible respecto de la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

Pacientes inmunocomprometidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunocomprometidos (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Pacientes con enfermedad cardíaca/respiratoria

No se ha determinado la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de pacientes con afección cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. En esta población no se comprobó ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Población pediátrica

Actualmente no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación posológica en niños prematuros (< 36 semanas de edad posconcepcional).

Pacientes con insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de profilaxis y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (véanse *Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con Tamiflu en pacientes con gripe, sobre todo en niños y adolescentes. Estas manifestaciones también han ocurrido en aquellos con gripe que no fueron tratados con oseltamivir. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cambios en el comportamiento, y se debe evaluar detenidamente en cada uno de ellos los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento (véase *Reacciones adversas*).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

18



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tamiflu no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han realizado ensayos clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas; sin embargo, existe evidencia de estudios observacionales y posautorización que demuestran los beneficios del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Los resultados de los análisis farmacocinéticos indican una exposición menor al metabolito activo; no obstante, no se recomiendan los ajustes posológicos para el tratamiento o la profilaxis de la gripe en mujeres embarazadas (véase *Características farmacológicas – Propiedades: Propiedades farmacocinéticas*). Estos datos junto con los precedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal o desarrollo posnatal (véase *Características farmacológicas – Propiedades: Datos preclínicos sobre seguridad*). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, después de considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. La información disponible en niños lactantes cuyas madres estaban tomando oseltamivir y sobre la excreción de oseltamivir en la leche materna es muy limitada. Los escasos datos disponibles mostraron que oseltamivir y el metabolito activo estaban presentes en la leche materna; sin embargo, los niveles eran bajos, lo que se traduciría en una dosis subterapéutica para el lactante. Teniendo en cuenta esta información, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer en período de lactancia, se puede valorar la administración de oseltamivir cuando existan beneficios potenciales claros para las madres durante la lactancia.

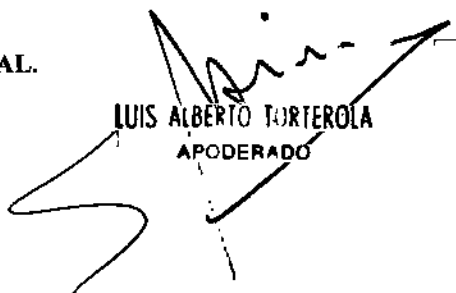
Fertilidad

Según los datos preclínicos, no se dispone de evidencia sobre el efecto que tenga Tamiflu sobre la fertilidad masculina o femenina (véase *Características farmacológicas – Propiedades: Datos preclínicos sobre seguridad*).

Interacciones

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 (véase *Características farmacológicas – Propiedades: Propiedades farmacocinéticas*), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TURTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica



Los datos obtenidos a partir de los estudios farmacocinéticos y farmacológicos realizados con fosfato de oseltamivir sugieren que no es probable que se susciten interacciones clínicamente significativas con otros fármacos.

Oseltamivir fosfato es convertido extensamente en el componente activo por las esterasas, localizadas principalmente en el hígado. No se ha informado ampliamente en la literatura disponible la aparición de interacciones farmacológicas que involucran la competencia por las esterasas. La baja tendencia del oseltamivir y de su metabolito activo a la unión con las proteínas no indica ninguna probabilidad significativa de interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir fosfato ni su metabolito activo constituyen un buen sustrato para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 o para las glucuroniltransferasas (véase *Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No existe ninguna base específica que indique la posibilidad de una interacción con los anticonceptivos orales.

La cimetidina, un inhibidor inespecífico de las isoenzimas del sistema del citocromo P-450 y competidor por la secreción tubular renal de drogas básicas o catiónicas, no posee ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de oseltamivir o de su metabolito activo.

Probenecid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con función renal normal. La administración simultánea de probenecid, un potente inhibidor de los transportadores aniónicos de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de oseltamivir.

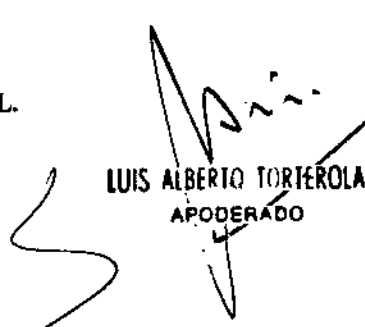
Amoxicilina

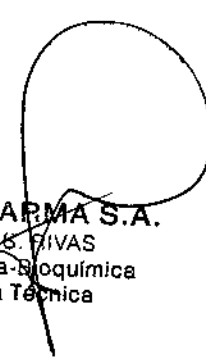
Oseltamivir no presenta ninguna interacción cinética con amoxicilina, que se elimina a través de la misma vía, lo que sugiere que la interacción de oseltamivir con esta vía es limitada.

Eliminación renal

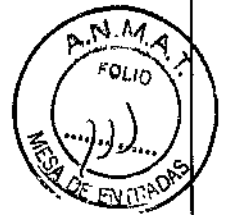
Las interacciones medicamentosas clínicamente importantes basadas en una competición por la secreción tubular renal son poco probables, dado el margen de seguridad conocido de la mayoría de estas sustancias, las características de eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad excretora de estas vías. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba oseltamivir en pacientes que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (por ejemplo, clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTÉROLA
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. FIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Información adicional

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre oseltamivir o su principal metabolito cuando oseltamivir se administra junto con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina o antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonatos cálcicos), warfarina o rimantadina (en pacientes estables con warfarina y sin gripe) o amantadina.

En los estudios clínicos de Fase III sobre el tratamiento y la profilaxis, Tamiflu ha sido administrado con fármacos usados comúnmente, tales como los inhibidores de la ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), antibióticos (penicilina, cefalosporina, azitromicina, eritromicina y doxociclina), bloqueadores de los receptores H2 (ranitidina, cimetidina), agentes betabloqueantes (propranolol, xantinas (teofilina), agentes simpaticomiméticos (pseudoefedrina), opiáceos (codeína), corticoides, broncodilatadores de inhalación y agentes analgésicos (aspirina, ibuprofeno y paracetamol). No se ha observado ningún tipo de cambio en la frecuencia o el perfil de eventos adversos como resultado de la coadministración de Tamiflu con estos fármacos.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 6.049 adultos/adolescentes y 1.473 pacientes pediátricos que recibieron Tamiflu o placebo para el tratamiento de la gripe y de 3.990 adultos/adolescentes y 253 pacientes pediátricos que tomaban Tamiflu o placebo/sin tratamiento para prevenir la gripe. Además, 475 pacientes inmunocomprometidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 en tratamiento con Tamiflu y 8 con placebo) recibieron Tamiflu o placebo para la profilaxis de la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos/adolescentes que participaron en los ensayos de tratamiento fueron náuseas y vómitos, mientras que para los ensayos de profilaxis fueron náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas se informaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1 - 2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fue vómitos. En la mayoría de los pacientes, estos eventos adversos no llevaron a la discontinuación de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han comunicado en raras ocasiones las siguientes reacciones adversas: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (*véase Precauciones y advertencias*).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en la Tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las Tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

21

10239



Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

En la Tabla 9 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en los ensayos de tratamiento y profilaxis en adultos/adolescentes con la dosis recomendada (75 mg dos veces por día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez por día hasta 6 semanas para la profilaxis).

El perfil de seguridad informado en pacientes que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu para la profilaxis (75 mg una vez por día hasta 6 semanas) fue cualitativamente similar al observado en los ensayos de tratamiento, a pesar de que la duración de la posología fue mayor en los ensayos de profilaxis.

Tabla 10. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, herpes simple, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, comportamiento anormal, ansiedad, confusión, trastornos delirantes, delirio, alucinaciones, pesadillas, autolesión

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

10239



Tabla 10. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de conciencia, convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor de garganta, rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dolor abdominal (incluyendo dolor del tracto abdominal superior), dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica
Trastornos hepato biliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Ecce ma, dermatitis, rash, urticaria	Edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, mareos (incluyendo vértigo), fatiga, fiebre, dolor en las extremidades		

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

23

Tratamiento y profilaxis de la gripe en niños

Un total de 1.473 niños (incluyendo niños sanos de 1 – 12 años de edad y niños asmáticos de 6 – 12 años de edad) participaron en ensayos clínicos de oseltamivir para el tratamiento de la gripe. Entre ellos, 851 niños recibieron tratamiento con oseltamivir suspensión. A un total de 158 se administró la dosis recomendada de Tamiflu una vez por día en un ensayo de profilaxis posexposición en los hogares (n = 99), en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 6 semanas (n = 49) y en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 12 semanas con individuos inmunocomprometidos (n = 10).

En la Tabla 11 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 11. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y profilaxis de la gripe en niños (dosis en función de la edad/peso [30 mg a 75 mg una vez por día]).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Otitis media		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos oculares		Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)		
Trastornos auditivos y del laberinto		Dolor de oídos	Trastornos de la membrana del tímpano	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, congestión nasal	Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), dispepsia, náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)	

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A. 24
VIVIANA RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

70239



Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: La gripe puede estar asociada con una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía, pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

En la etapa poscomercialización se notificaron casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de conciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron como resultado autolesión o un desenlace mortal. Estos acontecimientos fueron comunicados principalmente en la población pediátrica y en adolescentes y a menudo comenzaron en forma repentina y tuvieron una resolución rápida. Se desconoce la contribución de Tamiflu a estos acontecimientos. Estos trastornos neuropsiquiátricos se han notificado también en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

Trastornos hepatobiliares

Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica (niños menores de un año de edad)

En dos ensayos para determinar la farmacocinética, la farmacodinamia y el perfil de seguridad del tratamiento con oseltamivir en 135 niños menores de un año de edad infectados con gripe, el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de edad, siendo los vómitos, la diarrea y la dermatitis del pañal, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No existen datos disponibles suficientes para niños con edad posconcepcional de menos de 36 semanas.

La información de seguridad disponible sobre oseltamivir cuando se administra para el tratamiento de la gripe en niños menores de un año muestra que el perfil de seguridad en estos niños es similar al perfil de seguridad establecido en niños de 1 año o mayores. Esta información de seguridad procede de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (que en total incluyeron a más de 2.400 niños de esa edad), de búsquedas en base de datos de epidemiología y de informes poscomercialización.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica

La población incluida en los ensayos de tratamiento de la gripe consta de adultos/adolescentes sanos y pacientes “de riesgo” (con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la gripe, por ejemplo, pacientes de edad avanzada y aquéllos con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “de riesgo” fue cualitativamente similar al de los adultos/adolescentes sanos.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANE S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

25



Pacientes inmunocomprometidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunocomprometidos, que incluía 18 niños de 1 a 12 años de edad y mayores, el perfil de seguridad en 238 pacientes que recibieron oseltamivir fue consecuente con lo previamente observado en los estudios clínicos de profilaxis con Tamiflu.

Niños con asma bronquial preexistente

En general, el perfil de reacciones adversas en niños con asma bronquial preexistente fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Tamiflu al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Se recibieron reportes de sobredosis con Tamiflu desde los ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En la mayoría de los casos notificados de sobredosis, no se informaron reacciones adversas.

Los eventos adversos reportados después de sobredosis fueron similares en índole y distribución a aquellos observados con dosis terapéuticas de Tamiflu, tal como que se describen en *Reacciones adversas*.

Se desconoce el antídoto específico.

Población pediátrica

Se ha notificado sobredosis más frecuentemente en niños que en adultos y adolescentes. Se debe tener precaución cuando se prepare la suspensión oral de Tamiflu y cuando se administren a los niños las presentaciones de Tamiflu.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO JORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A. 26
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión:

Validez de 10 días conservado a temperatura inferior a 25° C.

Validez de 17 días conservado a temperatura entre 2°C y 8°C.

Naturaleza y contenido del envase

- **Cápsulas (30 mg, 45 mg, 75 mg):** Blister de AL/PVC/PE/PVDC.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Formulación extemporánea

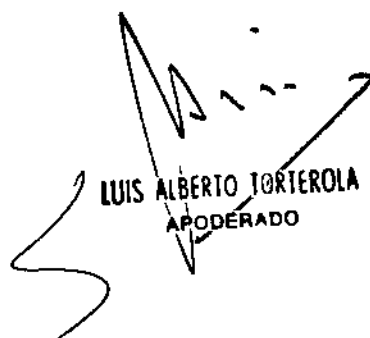
Cuando Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible

La presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas. En el caso de que la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, el farmacéutico puede preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de las cápsulas de Tamiflu, o los pacientes pueden preparar en casa la suspensión a partir de las cápsulas.

Es preferible la preparación elaborada en farmacia a la preparada en casa. Se puede encontrar información detallada sobre la preparación en casa en el Prospecto Información para el paciente en "Preparación de Tamiflu líquido en casa".

Se deben proporcionar las jeringas con el volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión preparada en la farmacia, así como para los procedimientos a seguir para la preparación en casa. En ambos casos, los volúmenes que se necesitan deben estar preferiblemente marcados en las jeringas.

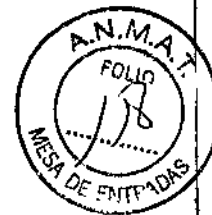
Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



10235



➤ Preparación farmacéutica

Preparación farmacéutica de 6 mg/ml preparada a partir de las cápsulas

Adultos, adolescentes y lactantes y niños de 1 año o mayores que no pueden tragar cápsulas enteras

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6 mg/ml que proporcionará suficiente medicamento a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

El farmacéutico puede preparar una suspensión de 6 mg/ml a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas utilizando agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para preparar y dispensar a cada paciente un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente conforme a la recomendación que figura en la Tabla 12. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica "Teniendo en cuenta la pérdida por medición" es la que debe utilizarse para la preparación.

Tabla 12. Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborado en función del peso del paciente.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) sin tener en cuenta la pérdida por medición</u>	<u>Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) teniendo en cuenta la pérdida por medición</u>
de 10 kg a 15 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*
>15 kg a 23 kg	75 ml	90 ml o 100 ml*
>23 kg a 40 kg	100 ml	125 ml
40 kg	125 ml	137,5 ml (o 150 ml)*

* Dependiendo de la dosis de la cápsula que se emplee.

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla 12) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml – según se indica en la Tabla 13.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTIEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239

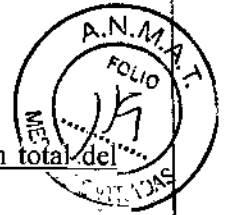


Tabla 13. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml.

<u>Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión</u>	<u>Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)</u>			<u>Volumen necesario de vehículo</u>
	<u>75 mg</u>	<u>45 mg</u>	<u>30 mg</u>	
<u>60 ml</u>	<u>Utilizar cápsulas de dosis diferentes*</u>	<u>8 cápsulas (360 mg)</u>	<u>12 cápsulas (360 mg)</u>	<u>59,5 ml</u>
<u>75 ml</u>	<u>6 cápsulas (450 mg)</u>	<u>10 cápsulas (450 mg)</u>	<u>15 cápsulas (450 mg)</u>	<u>74 ml</u>
<u>90 ml</u>	<u>Utilizar cápsulas de dosis diferentes*</u>	<u>12 cápsulas (540 mg)</u>	<u>18 cápsulas (540 mg)</u>	<u>89 ml</u>
<u>100 ml</u>	<u>8 cápsulas (600 mg)</u>	<u>Utilizar cápsulas de dosis diferentes*</u>	<u>20 cápsulas (600 mg)</u>	<u>98,5 ml</u>
<u>125 ml</u>	<u>10 cápsulas (750 mg)</u>	<u>Utilizar cápsulas de dosis diferentes*</u>	<u>25 cápsulas (750 mg)</u>	<u>123,5 ml</u>
<u>137,5 ml</u>	<u>11 cápsulas (825 mg)</u>	<u>Utilizar cápsulas de dosis diferentes*</u>	<u>Utilizar cápsulas de dosis diferentes*</u>	<u>136 ml</u>

* No hay una combinación de esta dosis de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice cápsulas de dosis diferente.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión de 6 mg/ml a partir de las cápsulas de Tamiflu:

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05% p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: el principio activo, fosfato de oseltamivir, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles).
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Colocar una etiqueta en el frasco que indique "Agitar suavemente antes de usar".
(Nota: esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire).
7. Indicar a los padres o a los cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material después de la finalización del tratamiento.
8. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de vencimiento de acuerdo con las condiciones de conservación (véase Observaciones particulares).

INVEST. FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

29

LUIS ALBERTO TORTÉROLA
APODERADO

10239



Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la Tabla 14 puede consultar las instrucciones posológicas correctas.

Tabla 14. Pautas posológicas para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml preparada a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes y niños de 1 año o mayores.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Dosis (mg)</u>	<u>Volumen por dosis 6 mg/ml</u>	<u>Dosis de tratamiento (para 5 días)</u>	<u>Dosis de profilaxis (para 10 días)</u>
de 10 kg a 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dos veces por día	5 ml una vez por día
>15 kg a 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dos veces por día	7,5 ml una vez por día
>23 kg a 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dos veces por día	10 ml una vez por día
>40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dos veces por día	12,5 ml una vez por día

Para medir cantidades pequeñas de suspensión de la preparación farmacéutica se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (según la Tabla posológica anterior) para cada paciente.

El cuidador debe mezclar la dosis apropiada con la misma cantidad de alimento líquido edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, salsa de chocolate, de cereza o de un postre (como por ejemplo, caramelo o leche condensada) para enmascarar el sabor amargo.

Niños menores de 1 año de edad

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6 mg/ml que proporcionará suficiente medicación a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

El farmacéutico elaborará una suspensión de 6 mg/ml a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas empleando agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para su preparación y dispensación a cada paciente. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente según se detalla en la Tabla 15. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica "Teniendo en cuenta la pérdida por medición" es la que debe utilizarse para la preparación.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

30

10239



Tabla 15. Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborada en función del peso del paciente.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) sin tener en cuenta la pérdida por medición</u>	<u>Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) teniendo en cuenta la pérdida por medición</u>
≤ 7 kg	hasta 40 ml	50 ml
>7 kg hasta 10 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*

* Dependiendo de la dosis de la cápsula que se emplee.

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml según se indica en la Tabla 16.

Tabla 16. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml.


<u>Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión</u>	<u>Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)</u>			<u>Volumen necesario de vehículo</u>
	<u>75 mg</u>	<u>45 mg</u>	<u>30 mg</u>	
50 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilizar cápsulas de dosis diferentes*	10 cápsulas (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Utilizar cápsulas de dosis diferentes*	8 cápsulas (360 mg)	12 cápsulas (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	74 ml

* No hay una combinación de esta dosis de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice cápsulas de dosis diferente.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión de 6 mg/ml a partir de las cápsulas de Tamiflu:

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05% p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: el principio activo, fosfato de oseltamivir, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles).

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.



LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica

7023 a



4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietilenglicolato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Colocar una etiqueta en el frasco que indique "Agitar suavemente antes de usar".
(Nota: esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire).
7. Indicar a los padres o a los cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material después de la finalización del tratamiento.
8. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de vencimiento de acuerdo con las condiciones de conservación (véase Observaciones particulares).

Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la Tabla 17 puede consultar las instrucciones posológicas correctas.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

10239



Tabla 17. Pautas posológicas para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes menores de 1 año de edad.

Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)	Dosis (mg)	Volumen por dosis (6 mg/ml)	Dosis de tratamiento (para 5 días)	Dosis de profilaxis (para 10 días)	Tamaño del dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dos veces por día	1,5 ml una vez por día	2,0 ml ó 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml dos veces por día	1,8 ml una vez por día	2,0 ml ó 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dos veces por día	2,0 ml una vez por día	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml dos veces por día	2,3 ml una vez por día	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dos veces por día	2,5 ml una vez por día	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml dos veces por día	2,8 ml una vez por día	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dos veces por día	3,0 ml una vez por día	3,0 ml ó 5,0 ml
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dos veces por día	3,3 ml una vez por día	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dos veces por día	3,5 ml una vez por día	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dos veces por día	3,8 ml una vez por día	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dos veces por día	4,0 ml una vez por día	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dos veces por día	4,3 ml una vez por día	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dos veces por día	4,5 ml una vez por día	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dos veces por día	4,8 ml una vez por día	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dos veces por día	5,0 ml una vez por día	5,0 ml

Para medir cantidades pequeñas de suspensión del preparado farmacéutico, se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (según la Tabla posológica anterior) para cada paciente.

El cuidador debe mezclar la dosis apropiada con una cantidad equivalente de alimento líquido edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, salsas de chocolate, de cereza o de un postre (como caramelo o leche condensada) para enmascarar el sabor amargo.

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. BIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

33



10239

➤ **Preparación en casa**

Cuando la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, se puede utilizar una suspensión elaborada en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (*véase instrucciones detalladas anteriormente*). Si el preparado de la farmacia tampoco está disponible, las dosis de Tamiflu se pueden preparar en casa.

Cuando las dosis de cápsulas que se necesiten estén disponibles para la dosificación necesaria, la dosis se obtiene abriendo la cápsula y mezclando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharadita. Para enmascarar el sabor amargo se puede utilizar por ejemplo agua azucarada, salsa de chocolate, de cereza o de un postre (como caramelo o leche condensada). La mezcla se debe agitar y dar en su totalidad al paciente, quien la debe tomar inmediatamente después de su preparación.

Cuando sólo estén disponibles las cápsulas de 75 mg y se necesiten dosis de 30 mg o 45 mg, se requieren pasos adicionales para la preparación de Tamiflu suspensión. Se pueden encontrar las instrucciones detalladas en el Prospecto Información para el paciente en "Preparación de Tamiflu suspensión en casa".

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas duras: 30 mg y 45 mg envase con 10
Cápsulas duras: 75 mg envases con 1, 10 y 100

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48299.

Tamiflu Cápsulas (30 mg, 45 mg, 75 mg)

Fabricado en Suiza por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basilea
Licenciante: Gilead Sciences, Foster City,
California, EE.UU.

Tamiflu Cápsulas (75 mg)

Acondicionado por: Produtos Roche Q. F. S. A.
Estrada dos Bandeirantes 2020
Río de Janeiro, Brasil

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTÉROLA
APODERADO

Tamiflú Cápsulas

10239



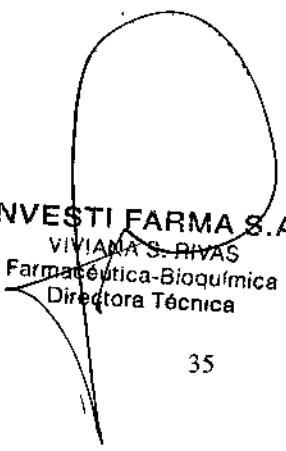
Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S.A.
Lisandro de la Torre 2160
C1440ECW, Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

Fecha de la última revisión: Agosto 2015.
NI+ND+RI+EMA+Shpe+CDS:12.0C+13.0C.

Revisión Agosto 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

35