República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5796-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-35580487-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-35580487-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA SA representante en Argentina de ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, 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: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL / OSELTAMIVIR (COMO OSELTAMIVIR FOSFATO 7,88 mg / ml) 6 mg / ml; aprobada por Certificado Nº 48299.

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 Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma INVESTI FARMA SA representante en Argentina de ROCHE

INTERNATIONAL LIMITED, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL / OSELTAMIVIR (COMO OSELTAMIVIR FOSFATO 7,88 mg / ml) 6 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-46561802-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-46562445-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 48299, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-35580487-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.06 22:29:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.06 22:29:27 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

Polvo para suspensión oral 6 mg/ml

Industria alemana
Expendio bajo receta

Composición

Cada frasco con polvo para suspensión oral contiene 0,5122 g de oseltamivir en forma de fosfato de oseltamivir, en un excipiente de sorbitol 11,1423 g, dióxido de titanio 0,195 g, benzoato de sodio 0,0325 g, goma de xantano 0,195 g, citrato de monosodio 0,715 g, sacarina sódica 0,013 g y aroma de Tutti Frutti Permaseal PHS-142000: 0,195 g.

Cada ml de la suspensión reconstituida contiene 6 mg de oseltamivir.

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.

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 presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 con intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó sujetos 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 ≥ 37,8°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 ≤ 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).

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 redujo significativamente. La duración total de la fiebre se redujo 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).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tratamiento de la gripe en pacientes embarazadas: Se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas; sin embargo, existe evidencia procedente de estudios posautorización y estudios observacionales retrospectivos que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes en términos de menor morbilidad/mortalidad. Los resultados procedentes de los análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo; sin embargo, no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas en el tratamiento o profilaxis del virus influenza *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

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 (≥ 37,8°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 (FEV_1) 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 (≥ 37,8°C), tos y catarro en un día (IC 95%: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tratamiento de la gripe en adultos inmunocomprometidos: Se incluyeron 151 pacientes adultos, 7 adolescentes y 9 niños para evaluar la eficacia de oseltamivir (análisis secundario, sin potencia) en un estudio aleatorizado, doble-ciego, para evaluar la seguridad y caracterizar los efectos de oseltamivir sobre el desarrollo del virus de la influenza resistente (análisis primario) en pacientes inmunocomprometidos infectados con influenza. El estudio incluyó pacientes con trasplante de órgano sólido [TOS], pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH], pacientes VIH positivos con un recuento de células CD4+ < 500 células/mm^3, pacientes con terapia inmunosupresora sistémica, y pacientes con neoplasias hematológicas. Estos pacientes fueron aleatorizados para ser tratados, en las 96 horas desde el inicio de los síntomas, durante un período de 10 días. Los regímenes de tratamiento fueron: con dosis estándar (de 75 mg o ajustada al peso para niños) 2 veces por día (73 pacientes adultos, 4 adolescentes y 4 niños) o con dosis doble (de 150 mg o ajustada al peso para niños) 2 veces por día (78 pacientes adultos, 3 adolescentes y 5 niños) de oseltamivir.
La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en adultos y adolescentes fue similar entre el grupo de dosis estándar (103,4 horas [IC 95%: 75,4 – 122,7]) y el grupo de dosis doble (107,2 horas [IC 95%: 63,9 – 140,0]). La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en niños fue variable y la interpretación es limitada por el pequeño tamaño de la muestra.

La proporción de pacientes adultos con infecciones secundarias en el grupo de dosis estándar y el grupo de dosis doble fue comparable (8,2% frente a 5,1%). Para niños y adolescentes, solo un paciente (un adolescente) en el grupo de dosis estándar experimentó una infección secundaria (sinusitis bacteriana).

Se realizó un estudio de farmacocinética y farmacodinámica en niños gravemente inmunocomprometidos (≤ 12 años de edad, n = 30) que recibieron dosis estándar (75 mg o ajustada al peso dos veces por día) frente a la dosis triple (225 mg o ajustada al peso dos veces por día) de oseltamivir para un período de dosificación adaptativa de 5 a 20 días dependiendo de la duración de la eliminación del virus (duración media del tratamiento: 9 días). Ningún paciente en el grupo de dosis estándar y 2 pacientes en el grupo de dosis triple notificaron infecciones bacterianas secundarias (bronquitis y sinusitis).

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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. La enfermedad gripal se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínica producida en los contactos de casos confirmados de enfermedad gripal de 24/200 (12%) en el grupo placebo a 2/205 (1%) en el grupo oseltamivir (reducción del 92% [IC 95%: 6 - 16; p ≤ 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 con 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 grupo que recibió profilaxis (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 grupo que recibió profilaxis (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 grupo que recibió profilaxis (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 con intención de tratar (ITT) global y en la de contactos pediátricos de casos manifiestos infectados (ITT-II), respectivamente.

Profilaxis de la gripe posexposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia: No se ha estudiado la profilaxis durante una pandemia de gripe mediante ensayos clínicos controlados en niños de 0 a 12 meses de edad. Para los datos de simulación de exposición *véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas.*

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).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 día 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
Estudios 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. Durante el tratamiento, el desarrollo de virus resistentes a oseltamivir fue más frecuente en niños que en adultos, con un rango de menos del 1% en adultos hasta el 18% en lactantes menores de 1 año. Los niños que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir tardaron en general más tiempo en eliminar los virus comparados con los sujetos con virus susceptibles. Sin embargo, la resistencia que apareció con el tratamiento con oseltamivir con oseltamivir no afectó a la respuesta al tratamiento ni se prolongaron los síntomas de la gripe.

Se observó una mayor incidencia global de resistencia al oseltamivir en pacientes adultos y adolescentes nmunocomprometidos, tratados con dosis estándar o dosis doble de oseltamivir durante un período de 10 días [14,5% (10/69) en el grupo de dosis estándar y 2,7% (2/74) en el grupo de dosis doble], en comparación con los datos de estudios en pacientes adultos y adolescentes sanos tratados con oseltamivir. La mayoría de los pacientes adultos que desarrollaron resistencia eran receptores de trasplante (8/10 pacientes en el grupo de dosis estándar y 2/2 pacientes en el grupo de dosis doble). La mayoría de los pacientes con virus resistentes a oseltamivir se infectaron con influenza tipo A y tuvieron una diseminación viral prolongada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se observó la incidencia de resistencia a oseltamivir en niños inmunocomprometidos (≤ 12 años de edad) tratados con Tamiflu en los dos estudios y se evaluó por resistencia al 20,7% (6/29). De los seis niños inmunocomprometidos con resistencia emergente al tratamiento con oseltamivir, 3 pacientes recibieron dosis estándar y 3 pacientes dosis alta (doble o triple dosis). La mayoría tenía leucemia linfoide aguda y tenían ≤ 5 años de edad.

Tabla 1. Incidencia de resistencia a oseltamivir en estudios clínicos

Población de Pacientes	**(%) de pacientes con mutaciones resistentes**	
	Fenotipado*	**Geno- y Fenotipado***
Adultos y adolescentes	0,88% (21/2.382)	1,13% (27/2.396)
Niños (1-12 años)	4,11% (71/1.726)	4,52% (78/1.727)
Lactantes (< 1 año)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

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

Profilaxis de la influenza
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 se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en sujetos inmunocomprometidos.

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. En pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos se han aislado cepas resistentes, seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir. Los pacientes 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 este fármaco, 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 detectado en forma esporádica la resistencia que se da en forma natural 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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. 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.

La unión de carboxilato de oseltamivir a las proteínas plasmáticas humanas es mínima (3% aproximadamente).

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 son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P-450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 elimina 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 por excreción renal. El clearance renal (18,8 l/hora) es superior a la tasa 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 por gripe menores de un año de edad (n = 135). La tasa de clearance del metabolito activo, corregido por peso corporal, disminuye en edades menores 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 fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.

No hay datos disponibles 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.

Profilaxis de la gripe posexposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia: La simulación de una dosis diaria de 3 mg/kg en lactantes < 1 año muestra una exposición en el mismo rango o mayor que la dosis diaria de 75 mg en adultos. La exposición no supera el valor para el tratamiento de los lactantes < 1 año (3 mg/kg dos veces por día) y se prevé que tendrá un perfil de seguridad comparable *(véase Reacciones adversas).* No se han realizado ensayos clínicos de profilaxis en lactantes < 1 año.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 pequeño 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 alcanzan 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 pacientes de edad avanzada 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.*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes con insuficiencia hepática

De 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 significativa de la exposición a su metabolito activo *(véase Posología y formas de administración).*

Pacientes embarazadas

Un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados indica que con el régimen posológico de Tamiflu descrito en *Posología y formas de administración,* rse consigue una menor exposición al metabolito activo en las mujeres embarazadas (30% de media en todos los trimestres) comparado conmujeres no embarazadas. Sin embargo, la exposición menor prevista permanece por encima de las concentraciones inhibitorias (valores IC95%) y a un nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus de la gripe. Además, existe evidencia procedente de estudios observacionales que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por consiguiente, no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas para el tratamiento o profilaxis del virus influenza *(véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia)*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes inmunocomprometidos

El análisis farmacocinético poblacional indica que el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (< 18 años) inmunocomprometidos con oseltamivir (como se describe en *Posología y formas de administración*) muestran una mayor exposición prevista (de aproximadamente 5% hasta 50%) al metabolito activo comparada con pacientes adultos no inmunocomprometidos con clearance de creatinina comparable. Debido al amplio margen de seguridad del metabolito activo, no se requiere ajuste de dosis en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos con insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis como se describe en *Posología y formas de administración.*

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos de dos estudios en pacientes inmunocomprometidos indicaron que no había ningún beneficio adicional significativo en exposiciones a dosis más altas que los alcanzados después de la administración de la dosis estándar.

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 típicos 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.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a 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 reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los 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 de los animales inducidos. Se detectó una irritación ocular reversible en conejos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 reacciones adversas 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 observaron 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 suspensión y Tamiflu cápsulas duras 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.

Los adultos, adolescentes o niños (> 40 kg) que pueden tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu cápsulas.

Tratamiento

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

Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad)
La dosis oral recomendada es de 75 mg de oseltamivir dos veces por día durante 5 días (o 10 días en pacientes inmunocomprometidos).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica

Lactantes y niños de 1 año o mayores
La dosis recomendada de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral se indica en la Tabla 2. Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 2. Pauta posológica en función del peso: *para lactantes y niños de 1 año o mayores*

Peso corporal	**Posología recomendada para 5 días**	**Posología recomendada para 10 días* en pacientes inmunocomprometidos**	**Cantidad de suspensión oral a administrar**
10 kg a 15 kg	30 mg dos veces por día	30 mg dos veces por día	5 ml dos veces por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces por día	45 mg dos veces por día	7,5 ml dos veces por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces por día	60 mg dos veces por día	10 ml dos veces por día
> 40 kg	75 mg dos veces por día	75 mg dos veces por día	12,5 ml dos veces por día

* La duración recomendada del tratamiento en pacientes inmunocomprometidos (≥ 1 año) es de **10 días.** Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunocomprometidos* para obtener más información.

Para el tratamiento, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden recibir la dosificación de adultos de una cápsula de 75 mg dos veces por día durante 5 días.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lactantes menores de 1 año de edad
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 los 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 se espera que sean clínicamente eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños de 0 a 12 meses de edad que requieran de 1 ml a 3 ml de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral. Para dosis más altas se debe utilizar la jeringa de 10 ml. Se recomienda la siguiente pauta posológica para el tratamiento de lactantes menores de 1 año de edad:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 3. Pauta posológica en función del peso: ***para menores de 1 año de edad: 3 mg/kg dos veces por día***

Peso corporal*	**Posología recomendada para 5 días**	**Posología recomendada para 10 días** en pacientes inmunocom-prometidos**	**Cantidad de suspensión oral a administrar**	**Tamaño del dispensador a utilizar**
3 kg	9 mg dos veces por día	9 mg dos veces por día	1,5 ml dos veces por día	3 ml
3,5 kg	10,5 mg dos veces por día	10,5 mg dos veces por día	1,8 ml dos veces por día	3 ml
4 kg	12 mg dos veces por día	12 mg dos veces por día	2,0 ml dos veces por día	3 ml
4,5 kg	13,5 mg dos veces por día	13,5 mg dos veces por día	2,3 ml dos veces por día	3 ml
5 kg	15 mg dos veces por día	15 mg dos veces por día	2,5 ml dos veces por día	3 ml
5,5 kg	16,5 mg dos veces por día	16,5 mg dos veces por día	2,8 ml dos veces por día	3 ml
6 kg	18 mg dos veces por día	18 mg dos veces por día	3,0 ml dos veces por día	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg dos veces por día	21 mg dos veces por día	3,5 ml dos veces por día	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg dos veces por día	24 mg dos veces por día	4,0 ml dos veces por día	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg dos veces por día	27 mg dos veces por día	4,5 ml dos veces por día	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg dos veces por día	30 mg dos veces por día	5,0 ml dos veces por día	10 ml

* Esta Tabla no recoge todos los pesos posibles para esta población.
** La duración recomendada del tratamiento en niños inmunocomprometidos (0 – 12 años) es de **10 días.** Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunocomprometidos* para obtener más información.

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

Profilaxis posexposición
Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años de edad)
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. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población pediátrica

Lactantes y niños de 1 año o mayores
Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu 6 mg/ml suspensión.

La posología recomendada de Tamiflu para la profilaxis posexposición es:

Tabla 4. Pauta posológica en función del peso: *para lactantes y niños de 1 año o mayores*

Peso corporal	**Posología recomendada para 10 días**	**Posología recomendada para 10 días en pacientes inmunocomprometidos**	**Cantidad de suspensión oral a administrar**
10 kg a 15 kg	30 mg una vez por día	30 mg una vez por día	5 ml una vez por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez por día	45 mg una vez por día	7,5 ml una vez por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez por día	60 mg una vez por día	10 ml una vez por día
> 40 kg	75 mg una vez por día	75 mg una vez por día	12,5 ml una vez por día

Para la profilaxis, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar una cápsula de 75 mg una vez por día durante 10 días.

Lactantes menores de 1 año de edad
Durante un brote pandémico de gripe la dosis recomendada para la profilaxis de niños menores de 12 meses de edad es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta se basa en los datos clínicos en niños > 1 año de edad y adultos que muestran que la dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis diaria de tratamiento es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas* para la simulación de la exposición).

En caso de pandemia, se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 1 año de edad que requieran de 1 ml a 3 ml de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral. Para dosis más altas se debe utilizar una jeringa de 10 ml. Se recomienda la siguiente posología para lactantes menores de 1 año de edad:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 5. Pauta posológica en función del peso: ***para lactantes menores de 1 año de edad: 3 mg/kg una vez por día***

Peso corporal*	Posología recomendada para 10 días	Posología recomendada para 10 días en pacientes inmunocomprome-tidos	Cantidad de suspensión oral a administrar	Tamaño del dispensador a utilizar
3 kg	9 mg una vez por día	9 mg una vez por día	1,5 ml una vez por día	3 ml
3,5 kg	10,5 mg una vez por día	10,5 mg una vez por día	1,8 ml una vez por día	3 ml
4 kg	12 mg una vez por día	12 mg una vez por día	2,0 ml una vez por día	3 ml
4,5 kg	13,5 mg una vez por día	13,5 mg una vez por día	2,3 ml una vez por día	3 ml
5 kg	15 mg una vez por día	15 mg una vez por día	2,5 ml una vez por día	3 ml
5,5 kg	16,5 mg una vez por día	16,5 mg una vez por día	2,8 ml una vez por día	3 ml
6 kg	18 mg una vez por día	18 mg una vez por día	3,0 ml una vez por día	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg una vez por día	21 mg una vez por día	3,5 ml una vez por día	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg una vez por día	24 mg una vez por día	4,0 ml una vez por día	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg una vez por día	27 mg una vez por día	4,5 ml una vez por día	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg una vez por día	30 mg una vez por día	5,0 ml una vez por día	10 ml

* Esta Tabla no recoge todos los pesos posibles para esta población.

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

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. La dosis recomendada para adultos y adolescentes 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 (o hasta 12 semanas en pacientes inmunocomprometidos).

Poblaciones especiales

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 6.

Tabla 6. 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 tipo de tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 7.

Tabla 7. 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 profilaxis
> 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.

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
Tratamiento: Para el tratamiento de la gripe, la duración recomendada para pacientes inmunocomprometidos es de 10 días *(véanse Precauciones y advertencias, Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas)*. No es necesario ajustar la dosis. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible dentro de los dos primeros días de aparición de los síntomas de gripe.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Formas de administración

Vía oral.

Para dosificar, se incluyen un dispensador oral de 3 ml y otro de 10 ml dentro del envase.

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente.

Después de la reconstitución con 55 ml de agua, el volumen disponible de la suspensión oral permite recuperar un total de 10 dosis de 30 mg de oseltamivir.

Preparación de la suspensión oral:

1. Sacudir suavemente el frasco cerrado, varias veces, para dispersar el polvo.
2. Medir 55 ml de agua llenando el vaso medidor hasta el nivel indicado (vaso medidor incluido en el estuche).
3. Añadir los 55 ml de agua dentro del frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
4. Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
5. Cerrar totalmente el frasco con el tapón (sobre la parte superior del adaptador). Esto asegurará que el adaptador encaje en el frasco en la posición adecuada.

La suspensión oral de Tamiflu tendrá un aspecto opaco y un color blanco a amarillento después de la reconstitución.

Contraindicaciones

Tamiflu está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida 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 enfermedades 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 sólo 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La susceptibilidad a oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la gripe ha demostrado ser muy variable *(veáse 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.

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 establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de pacientes con afección cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. En esta población de pacientes no se observó 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 alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (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).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes con acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con Tamiflu en pacientes con gripe, sobre todo en niños y adolescentes. Estos acontecimientos también han ocurrido en pacientes 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 con cada paciente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento *(véase Reacciones adversas).*

Tamiflu contiene fructosa

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomarlo.

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo

El virus influenza se asocia a consecuencias adversas en el embarazo y sobre el feto, con riesgo de malformaciones congénitas graves, incluyendo defectos cardíacos congénitos. Gran cantidad de datos sobre la exposición a oseltamivir en mujeres embarazadas procedentes de notificaciones posautorización y estudios observacionales (resultados de más de 1.000 expuestos durante el primer trimestre) indican que no hay malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal por oseltamivir.

Sin embargo, en un estudio observacional, aunque no aumentó el riesgo general de malformación, los resultados de los defectos congénitos graves del corazón diagnosticados dentro de los 12 meses posteriores al nacimiento no fueron concluyentes. En este estudio, la tasa de defectos cardíacos congénitos graves después de la exposición a oseltamivir durante el primer trimestre fue de 1,76% (7 recién nacidos de 397 embarazos) en comparación con 1,01% en embarazos no expuestos de la población general (*Odds ratio* 1,75, IC del 95% 0,51 a 5,98). La importancia clínica de este hallazgo no está clara, ya que el estudio tenía una potencia limitada. Adicionalmente, este estudio fue demasiado pequeño para evaluar de forma fiable distintos tipos de malformaciones graves; además, las mujeres expuestas a oseltamivir y las mujeres no expuestas no podían ser totalmente comparables, en particular si tenían gripe o no.

Los estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).*

El uso de Tamiflu durante el embarazo puede considerarse si es necesario y después de tener en cuenta la información de seguridad y beneficio disponible (para obtener información sobre los beneficios en mujeres embarazadas, *véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Tratamiento de la gripe en pacientes embarazadas)* y la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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).

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).

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 prevenir la gripe. Además, 245 pacientes inmunocomprometidos (incluidos 7 adolescentes y 39 niños) recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 prevención fue náuseas. La mayoría de estas reacciones adverass se informaron en una única ocasión ya sea en el primero 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, estas reacciones adversas no llevaron a la discontinuación de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas en raras ocasiones: 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* para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las Tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/ 1.000 a < 1/100); raras (≥ 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.

Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en los estudios 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 por 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

.

Tabla 8. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, herpes simplex, 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 8. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos psiquiátricos				Agitación, comportamiento anormal, ansiedad, confusión, trastornos delirantes, delirio, alucinaciones, pesadillas, autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos torácicos y mediastínicos		Tos, dolor de garganta, rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, dermatitis, rash, urticaria	Edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisi epidérmica tóxica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 8. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, mareos (incluyendo vértigo), fatiga, fiebre, dolor en las extremidades		

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. Un total de 158 niños recibieron 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 9 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 9. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en base a 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 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)	

Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ha habido notificaciones poscomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, 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 notificados principalmente en la población pediátrica y en adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. Se desconoce la contribución de Tamiflu a estos acontecimientos. Estos eventos neuropsiquiátricos se han notificado 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 1 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 por 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” (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la gripe, por ejemplo, pacientes de edad avanzada y pacientes 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes inmunocomprometidos
El tratamiento de la gripe en pacientes inmunocomprometidos se evaluó en dos estudios en los que los pacientes recibieron regímenes de dosis estándar o dosis altas (doble o triple dosis) de Tamiflu *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).* El perfil de seguridad de Tamiflu observado en estos estudios fue consecuente con el observado en ensayos clínicos previos donde se administró Tamiflu para el tratamiento de la influenza en pacientes no inmunocomprometidos de todos los grupos de edad (pacientes sanos o "en riesgo" [es decir, aquellos con comorbilidades respiratorias y/o cardíacas]). El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia en niños inmunocomprometidos fue vómitos (28%). .

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 sobre cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Tamiflu® al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. 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:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
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.

Las reacciones adversas notificadas después de sobredosis fueron similares en índole y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de Tamiflu, tal como se describen en *Reacciones adversas.*

Se desconoce el antídoto específico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar el polvo para suspensión oral a temperatura inferior a 30°C.

La formulación extemporánea en forma de suspensión oral preparada a partir del polvo para solución oral tiene una validez de 10 días conservada a temperatura inferior a 25°C y de 17 días a temperatura entre 2°C y 8°C.

Naturaleza y contenido del envase

El envase contiene un frasco de vidrio ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de polipropileno de seguridad a prueba de niños, parte exterior: polietileno; parte interior: polipropileno; revestimiento: polietileno) con 13 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico (polietileno de baja densidad), un dispensador oral de plástico de 3 ml (0,1 ml de graduación) y un dispensador oral de plástico de 10 ml (0,5 ml de graduación), (cilindro y émbolo: polipropileno, anillo de sellado a base de silicona) y un vaso medidor de plástico para la reconstitución (polipropileno).

Tamaño de envase, 1 frasco.

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.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Presentación

Polvo para suspensión oral envase con 13 g

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.299.

Fabricado por: Rottendorf Pharma GmbH,
Ennigerloh, Alemania
Licenciante: Gilead Sciences, Foster City,
California, EE.UU.

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

Información al Consumidor (Argentina):
(011) 4346-9910

Fecha de la última revisión: mayo 2020.

RI+EMA[IA/IN y II0142]+ANMAT[Nvo link RA]+CDS: 16.0C+17.0(N/A).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46561802-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-35580487 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 09:05:32 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 09:05:33 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene datos importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- 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 reacción adversa mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *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 reacciones adversas
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.
- 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 37,8ºC), 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:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(véase la Sección 6. 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**.

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 reacciones adversas raras, 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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, 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.

Tamiflu contiene fructosa

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico sabe si tiene intolerancia hereditaria a la fructosa.

Este medicamento contiene sorbitol, que es un tipo de fructosa.

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

3. CÓMO SE ADMINISTRA TAMIFLU

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

Utilizar siempre el dispensador oral que se incluye en el envase y que tiene marcas que indican la dosis en mililitros (ml).

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 pacientes con un sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará durante 10 días.

Para la prevención de la gripe o tras 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 Tamiflu que le haya prescrito su médico. Se puede utilizar Tamiflu suspensión oral para personas que no puedan tragar las cápsulas. **Para las instrucciones de preparación** *véase* ***Instrucciones para el usuario.***

Adultos y adolescentes de 13 años de edad o mayores

Peso corporal	**Tratamiento de la gripe:** Dosis durante 5 días	**Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunocomprometidos):** Dosis durante 10 días*	**Prevención de la gripe:** Dosis durante 10 días
40 kg o más	12,5 ml** dos veces por día	12,5 ml** dos veces por día	12,5 ml** una vez por día

* Para pacientes con un sistema inmune débil, el tratamiento es de 10 días.
** Se pueden preparar 12,5 ml con una dosis de 5 ml más una de 7,5 ml.

Niños de 1 a 12 años de edad

Peso corporal	**Tratamiento de la gripe:** Dosis durante 5 días	**Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunocomprometidos):** Dosis durante 10 días*	**Prevención de la gripe:** Dosis durante 10 días
10 a 15 kg	5,0 ml dos veces por día	5,0 ml dos veces por día	5,0 ml una vez por día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	7,5 ml dos veces por día	7,5 ml dos veces por día	7,5 ml una vez por día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	10,0 ml dos veces por día	10,0 ml dos veces por día	10,0 ml una vez por día
Más de 40 kg	12,5 ml** dos veces por día	12,5 ml** dos veces por día	12,5 ml** una vez por día

* Para niños con un sistema inmune débil, el tratamiento es de 10 días.
** 12,5 ml se constituyen con una dosis de 5 ml más una dosis de 7,5 ml.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

Se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 1 año de edad que requieren de 1 a 3 ml de la suspensión oral de Tamiflu.

Peso corporal	**Tratamiento de la gripe:** Dosis durante 5 días	**Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunocomprometidos):** Dosis durante 10 días*	**Prevención de la gripe:** Dosis durante 10 días	**Tamaño del dispensador a utilizar**
3 kg	1,5 ml dos veces por día	1,5 ml dos veces por día	1,5 ml una vez por día	3 ml
3,5 kg	1,8 ml dos veces por día	1,8 ml dos veces por día	1,8 ml una vez por día	3 ml
4 kg	2,0 ml dos veces por día	2,0 ml dos veces por día	2,0 ml una vez por día	3 ml
4,5 kg	2,3 ml dos veces por día	2,3 ml dos veces por día	2,3 ml una vez por día	3 ml
5 kg	2,5 ml dos veces por día	2,5 ml dos veces por día	2,5 ml una vez por día	3 ml
5,5 kg	2,8 ml dos veces por día	2,8 ml dos veces por día	2,8 ml una vez por día	3 ml
6 kg	3,0 ml dos veces por día	3,0 ml dos veces por día	3,0 ml una vez por día	3 ml
Más de 6 - 7 kg	3,5 ml dos veces por día	3,5 ml dos veces por día	3,5 ml una vez por día	10 ml
Más de 7 - 8 kg	4,0 ml dos veces por día	4,0 ml dos veces por día	4,0 ml una vez por día	10 ml
Más de 8 - 9 kg	4,5 ml dos veces por día	4,5 ml dos veces por día	4,5 ml una vez por día	10 ml
Más de 9 - 10 kg	5,0 ml dos veces por día	5,0 ml dos veces por día	5,0 ml una vez por día	10 ml

* Para pacientes con un sistema inmune débil, el tratamiento es de 10 días.

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 comunicaronreacciones adversas. Cuando se informaron reacciones adveras, fueron similares a las que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la *Sección 4. Posibles reacciones adversas.*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

No se producen reacciones adversas 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 REACCIONES ADVERSAS

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

Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

En los estudios de tratamiento para adultos/adolescentes, las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y cefalea. La mayoría de estas RAMs se informaron en una única ocasión ya sea en el primero o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1 - 2 días.

En los estudios de profilaxis de adultos/adolescentes, las RAMs informadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, cefalea y dolor.

Desde la comercialización de oseltamivir, raramente se han comunicado las siguientes reacciones adversas:

- 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, cambio del color de las heces, cambios 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- 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 abajo.

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

Las reacciones adversas comunicadas 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 dolor. Estas reacciones adversas 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 estas reacciones adversas se reduce si el medicamento se toma con alimentos.

Reacciones adversas raras pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente
(Estas pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado reacciones adversas raras que incluyen:

- Convulsiones y delirio, incluyendo alteración en los niveles de consciencia.
- Confusión, comportamiento anormal.
- Trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas.

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión, algunos con desenlace mortal. Estos eventos 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 desde 13 años de edad
Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Dolor de cabeza.
- Náuseas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Bronquitis.
- Herpes simplex (virus del herpes labial).
- Tos.
- Mareos.
- Fiebre.
- Dolor.
- Dolor en las extremidades.
- Rinorrea (secreción acuosa 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).
- Malestoar de estómago.
- Vómitos.

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Reacciones alérgicas.
- Nivel de consciencia alterado.
- Convulsiones.
- Alteraciones del ritmo del corazón.
- 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).

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

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

Niños de 1 a 12 años de edad

Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Tos.
- Congestión nasal.
- Vómitos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

· Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos).
· Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos.
· Dolor de cabeza.
· Náuseas.
· Rinorrea (secreción acuosa nasal).
· Dolor de estómago.
· Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen.
· Molestia de estómago.

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

· Inflamación de la piel.
· Trastorno de la membrana timpánica (tímpano).

Lactantes menores de 1 año de edad

Las reacciones adversas comunicadas en niños de 0 a 12 meses de edad, son en su mayoría similares a las reacciones adversas notificadas en niños mayores (a partir de 1 año). Además, se han comunicado diarrea y dermatitis del pañal.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si experimenta cualquier reacción adversa no mencionada en *esta 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.

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 sobre cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Tamiflu® al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. 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:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

- El polvo para suspensión oral debe conservarse a temperatura inferior a 30°C.

- La formulación extemporánea en forma de suspensión oral preparada a partir del polvo para solución oral tiene una validez de 10 días conservada a temperatura inferior a 25°C y de 17 días a temperatura entre 2°C y 8°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 6 mg/ml polvo para suspensión oral:

- El principio activo es oseltamivir (6 mg/ml de oseltamivir después de la reconstitución).
-
- Los demás componentes son: sorbitol, dióxido de titanio, benzoato de sodio, goma de xantano, citrato de monosodio, sacarina sódica y aroma de Tutti Fruti Permaseal PHS-142000.

Aspecto de Tamiflu y contenido del envase

El polvo es un granulado o granulado aglomerado de color blanco a amarillo pálido.

Cada frasco de Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral contiene 13 g de polvo para mezclarlo con 55 ml de agua.

El envase también contiene 1 vaso medidor de plástico (55 ml), 1 adaptador del frasco de plástico (para ayudar a introducir el producto en el dispensador), 1 dispensador oral de plástico de 3 ml y 1 dispensador oral de plástico de 10 ml (para administrar la cantidad correcta del medicamento por vía oral). En el dispensador oral figuran marcas de mililitro (ml) del medicamento *(véanse las figuras en Instrucciones para el usuario).*

Para más detalles sobre cómo preparar la suspensión oral y cómo medir y tomar el medicamento, *véase Instrucciones para el usuario.*

Fecha de la última revisión: mayo 2020.
RI+EMA[IA/IN y II0142]+ANMAT[Nvo link RA]+CDS: 16.0C+17.0(N/A).

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Instrucciones para el usuario

Hay dos pasos para tomar la suspensión oral.

Paso 1 – Preparar un nuevo frasco del medicamento

Es posible que su farmacéutico haya preparado el medicamento cuando retire su receta. En caso contrario, puede prepararlo usted mismo fácilmente. Vea el primer grupo de instrucciones. **Sólo necesita hacerlo una vez**, cuando empiece el tratamiento.

Paso 2 – Medir y administrar la dosis correcta

Agitar bien la suspensión y retirar la dosis recomendada adecuada con el dispensador. Ver el segundo grupo de instrucciones. Requerirá hacer esto cada vez que necesite tomar una dosis.

Paso 1 – Preparar un nuevo frasco del medicamento

Necesitará:

- El frasco que contiene el polvo de Tamiflu (en el envase del medicamento).
- La tapa del frasco (en el envase del medicamento).
- Un vaso medidor de plástico (en el envase del medicamento).
- El adaptador de plástico del frasco (en el envase del medicamento).
- Agua.

- **Golpear el frasco para desprender el polvo**

Golpear suavemente el frasco cerrado varias veces para desprender el polvo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Usar el vaso para medir 55 ml de agua**

El vaso medidor que viene en el envase tiene una línea marcada para mostrarle la cantidad exacta.

Llénelo con agua hasta el nivel indicado.

- **Añadir el agua, cerrar y agitar**

Vierta toda el agua del vaso en el frasco, sobre el polvo.

Debe utilizar siempre 55 ml de agua, independientemente de la dosis que necesite.

Poner la tapa en el frasco. Agitar bien el frasco durante 15 segundos.

- **Presionar el adaptador**

Abrir el frasco y presionar bien el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.

- **Cerrar el frasco de nuevo**

Enroscar la tapa herméticamente en la parte superior del frasco, que ahora incluye el adaptador. Esto asegurará que el adaptador encaje en el frasco en la posición adecuada.

Ya tiene un frasco de Tamiflu suspensión oral preparado para medir y administrar una dosis. No necesitará prepararlo de nuevo hasta que no empiece un nuevo frasco.

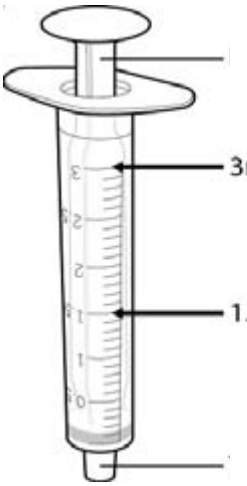
Paso 2: Medir y administrar la dosis correcta

Necesitará:

- **Un frasco preparado de Tamiflu suspensión oral.**
- **Dependiendo de la dosis necesaria, necesitará un dispensador oral de 3 ml (émbolo amarillo, 0,1 ml de graduación) o un dispensador oral de 10 ml (émbolo blanco, 0,5 ml de graduación) incluidos en el envase.**
- Para dosis de 1,0 ml a 3,0 ml, se debe utilizar el dispensador oral de 3 ml. Para dosis mayores de 3,0 ml hasta 10 ml, se debe emplear el dispensador oral de 10 ml.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Use siempre el dispensador oral que se suministra en el envase para medir la dosis correcta.



- **Agitar el frasco**

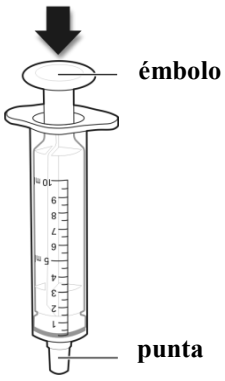
Compruebe que el frasco está bien cerrado y después agite el frasco de Tamiflu suspensión oral. **Siempre agitar bien antes de usar.**

- **Preparar el dispensador oral**

Dependiendo de la dosis necesaria, utilizar el dispensador oral de 3 ml (émbolo amarillo) o el dispensador oral de 10 ml (émbolo blanco) que vienen en el envase.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pulsar el émbolo completamente hasta abajo hacia la punta del dispensador.

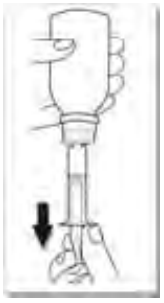


- **Llenar el dispensador con la dosis correcta**

Desenroscar el tapón del frasco.

Empujar la punta del dispensador dentro del adaptador del frasco.

Girar el conjunto (frasco y dispensador juntos) **hasta que quede la parte superior en posición invertida.**



Lentamente tirar del émbolo para extraer el medicamento hacia el dispensador.

Pare en la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite.

Girar de nuevo el conjunto poniéndolo del derecho.

Retire el dispensador del frasco.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Administrar el medicamento en la boca**

Introducir directamente la suspensión dentro de la boca, empujando el émbolo del dispensador. Asegúrese de que se ha ingerido el medicamento. Luego de tomarlo, puede beber y comer algún alimento.

- **Cierre el frasco, manténgalo en lugar seguro**

Coloque nuevamente la tapa en el frasco. Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar el medicamento a temperatura inferior a 25°C hasta un máximo de 10 días o en la heladera a temperatura entre 2°C y 8°C durante 17 días. *Véase en esta Información para el Paciente, la Sección 5. Cómo conservar Tamiflu.*

Inmediatamente después de la administración, separar las partes del dispensador y lavar ambas bajo el agua de la canilla.

Fecha de la última revisión: mayo 2020.
RI+EMA[IA/IN y II0142]+ANMAT[Nvo link RA]+CDS: 16.0C+17.0(N/A).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-46562445-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-35580487 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 09:07:51 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.21 09:07:52 -03:00