



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

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

DISPOSICIÓN N°

4 0 8 3

BUENOS AIRES, **2 1 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009793-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica: CAPSULAS, aprobada por Certificado N° 48.299.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 194 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N°

4083

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica: CAPSULAS, aprobada por Certificado N° 48.299 y Disposición N° 6579/99, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., cuyos textos constan de fojas 3 a 31, 32 a 60 y 61 a 89.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6579/99 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 31, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.299 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

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

DISPOSICIÓN N°

4083


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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009793-10-1

DISPOSICION N°

js

4083



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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4083** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAMIFLU / OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica: CAPSULAS.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4129/09.-	Prospectos de fs. 3 a 31, 32 a 60 y 61 a 89, corresponde desglosar de fs. 3 a 31.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., Titular del Certificado de Autorización N° 48.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **21 JUL 2010**, del mes de.....de 2010

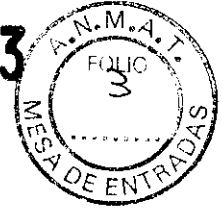
Expediente N° 1-0047-0000-009793-10-1

DISPOSICIÓN N°

4083

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

4083



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

Antiviral

Expendio bajo receta
Industria Suiza

Composición

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

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

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

Cada gramo de polvo para suspensión oral contiene 39,4 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 30 mg de oseltamivir, en un excipiente de sorbitol 857,1 mg, dióxido de titanio 15,0 mg, benzoato de sodio 2,5 mg, goma Xantan 15,0 mg, citrato monosódico 55,0 mg, sacarina sódica 1,0 mg y esencia Permaseal 11900-31 Tutti Fruti. 15,0 mg.

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

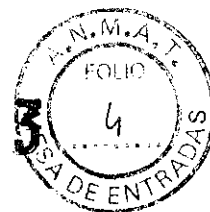
Acción terapéutica

Antiviral.

ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083



Indicaciones

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno o más años de edad 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. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A (*véase Propiedades farmacodinámicas*).

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 12 meses de edad durante un brote pandémico de gripe (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de uno o más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la prevención 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 prevención estacional en personas de uno o más años de edad.

Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 12 meses de edad durante un brote pandémico (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

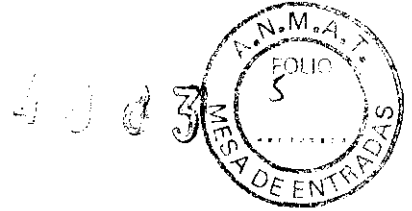
Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe.

El empleo de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse sobre la base de las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

De acuerdo con los escasos datos de farmacocinética y seguridad disponibles, se considera que Tamiflu se puede utilizar durante un brote pandémico de gripe para el tratamiento de niños menores de 12 meses de edad. El médico debe tener en cuenta la patogenicidad de la cepa circulante y la enfermedad subyacente del paciente para asegurar que existe un beneficio potencial para el niño.

[Handwritten signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

[Handwritten signature]
ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA



Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral.
Código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato 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, así como para la diseminación posterior del virus infeccioso en el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe *in vitro* la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe 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.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral: En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en la prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada con el uso de Tamiflu.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

Tabla 1.

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

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

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas de pacientes tratados con oseltamivir, así como las que fueron creadas en el laboratorio, presentan mutaciones en las neuronaminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas en forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

Tratamiento de la infección gripal: 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 el virus influenza. En la población por 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 en los ensayos. De los pacientes ancianos, el 64% fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca, el 62% fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos de Fase III de tratamiento, los pacientes fueron seleccionados únicamente durante el período en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

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

g

ANLHEA S. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
 D.N.I.: 6.075.680
 APODERADA

4083



La proporción de pacientes que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo 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 ancianos (≥ 65 años) y en pacientes 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 ancianos positivos para el virus influenza, oseltamivir disminuyó en forma significativa 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 tratada con oseltamivir ($p = 0,5976$).

Tratamiento de la gripe en niños: En un ensayo de diferentes niños sanos (65% positivos para el virus influenza con edades de 1 a 12 años (edad media 5,3 años) que presentaban un episodio febril ($>37,8^{\circ}\text{C}$) además de tos o catarro, el 67% de los pacientes positivos para el virus influenza estaban infectados 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 redujo 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 realizó un segundo estudio en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, de los cuales el 53,6% fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración promedio de la enfermedad no se redujo en forma significativa. En el día 6 (último día de tratamiento) el volumen respiratorio 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.

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

Prevención de la gripe: La eficacia de oseltamivir en la prevención de la infección gripal contraída naturalmente fue demostrada en un ensayo de prevención post-exposición en familias, así como en dos ensayos de prevención estacional. Para todos estos estudios, la variable primaria de eficacia fue la incidencia de las infecciones gripales confirmadas por análisis de laboratorio.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

La virulencia de las epidemias de gripe no es previsible, varía dentro de una misma región y de una a otra estación: por lo tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Profilaxis postexposición: En un ensayo en contactos (12,6 vacunados contra la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez por día se inició dentro de los dos días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto y se continuó durante siete días. El diagnóstico de gripe se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir disminuyó significativamente la incidencia de la infección gripal clínica en las personas que se hallaban en contacto de casos confirmados, de 24/200 (12%) en el grupo placebo a 2/205 (1%) en el grupo oseltamivir, lo que representa una reducción del 92% (intervalo de confianza de 95%: 6-16; $p \leq 0,0001$). El número necesario de sujetos para tratar (NNT) en las personas en contacto con casos reales de gripe era de 10 (intervalo de confianza de 95%: 9-12) frente a 16 (intervalo de confianza de 95%: 15-19) en el total de la población por intención de tratar (ITT), independientemente del estado de infección en el caso manifiesto.

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la infección gripal contraída naturalmente se ha demostrado en un estudio de profilaxis postexposición en familias, que abarcó adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, que representaban tanto casos manifiestos como contactos familiares. La variable primaria de eficacia para este ensayo fue la incidencia de los casos de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en los hogares. La profilaxis con oseltamivir duró 10 días*. En el conjunto de la población la incidencia de los casos de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares se redujo de un 20% (27/136) en el grupo que no recibió prevención a 7% (10/135) en el grupo con prevención, lo que corresponde a una disminución de 62,7% (intervalo de confianza de 95%: 26-81,2; $p = 0,0042$). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, la incidencia de la infección experimentó una regresión, pasando del 26% (23/89) en el grupo que no recibió prevención a 11% (9/84) en el grupo que recibió prevención, lo que significa una reducción de 58,5% (intervalo de confianza de 95%: 15,6-79,6; $p = 0,0114$).

Según un análisis de un subgrupo de niños cuyas edades estaban comprendidas entre 1 y 12 años, la incidencia de los casos de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio se redujo en forma significativa, pasando del 19% (21/111) en el grupo que no recibió prevención a 7% (7/104) en el grupo que recibió prevención, es decir una reducción del 64,4% (intervalo de confianza del 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 prevención a un 4% (2/47) en el grupo que recibió prevención, es decir una reducción del 80,1% (intervalo de confianza de 95%: 22,0-94,9; $p = 0,0206$). El NNT para la población pediátrica total era de 9 (intervalo de confianza de 95%: 7-24) y de 8 (intervalo de confianza del 95%: 6, límite superior no estimable) en la población por intención de tratar (ITT) global y en la de contactos pediátricos de casos manifiestos infectados (ITT-II), respectivamente.

Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: En un análisis agrupado de otros dos estudios llevados a cabo en adultos sanos no vacunados, el oseltamivir administrado a razón de 75 mg una vez por día durante 6 semanas redujo en forma significativa la incidencia de enfermedad gripal clínica, que pasaron de 25/519 (4,8%) en el grupo placebo a 6/520 (1,2%) en el grupo oseltamivir, es decir una reducción de 76% (intervalo de confianza del 95%: 1,6-5,7; $p = 0,0006$) durante un brote de gripe en la población. En este estudio, el NNT era de 28 (intervalo de confianza del 95%: 24-50).

ANDREA S. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083



En un estudio realizado con personas ancianas que residían en geriátricos, de las cuales el 80% había sido vacunado en el transcurso de la estación considerada, oseltamivir administrado a razón de 75 mg una vez por día durante 6 semanas redujo en forma significativa la incidencia de enfermedad gripal clínica de 12/277 (4,4%) en el grupo placebo a 1/276 (0,4%) en el grupo oseltamivir, es decir una reducción de 92% (intervalo de confianza de 95%: 1,5-6,6; $p = 0,0015$). En este estudio, el NNT era de 25 (intervalo de confianza de 95%: 23-62).

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Después de la administración oral de fosfato de oseltamivir (profármaco), el oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y se transforma rápidamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) principalmente por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75% de una 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 ingesta simultánea de alimentos.

Distribución: El volumen promedio de distribución (V_{ss}) del metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) en el ser humano es de 23 litros aproximadamente, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

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

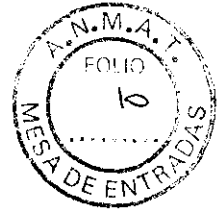
Metabolismo: El oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el oseltamivir ni su metabolito activo son sustratos o inhibidores de las principales isoenzimas del sistema citocromo P-450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación: La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (más del 90%) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato, que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato 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 al índice de filtración glomerular (7,5 l/hora), lo que indica que además de la filtración glomerular tiene lugar secreción tubular. Con las heces se elimina menos del 20% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
-APODERADA

4083



Farmacocinética para poblaciones especiales

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

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*).

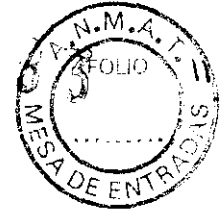
Ancianos: La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25-35% mayor en los ancianos (edad: 65-78 años) que en adultos menores de 65 años tratados con dosis comparables de oseltamivir. Los valores de vida media de eliminación observados en los ancianos fueron similares a los registrados en los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y tolerabilidad de este medicamento, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto) (véase *Posología y formas de administración*).

Niños de 1 y más años de edad: La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis únicas en niños de 1 a 16 años. Se estudió la farmacocinética durante la administración reiterada en un pequeño grupo de niños que participaron de 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 en mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las obtenidas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños mayores de 12 años son similares a los obtenidos en adultos.

Niños menores de 12 meses de edad: No se dispone de datos suficientes de farmacocinética y seguridad en niños menores de 2 años de edad. Se han realizado modelos farmacocinéticos empleando estos datos junto con la información precedente de estudios en adultos y niños mayores de 1 año de edad. Los resultados demuestran que dosis de 3 mg/kg dos veces por día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg en niños con edades comprendidas entre 1 y 3 meses proporcionan exposiciones similares a aquellas que han mostrado ser clínicamente eficaces en adultos y niños mayores de 1 año de edad (véanse *Indicaciones y Posología y formas de administración*). No se dispone actualmente de datos en niños menores de 1 mes de edad que hayan estado en tratamiento con Tamiflu.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA



Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Se llevaron a cabo estudios sobre la teratogénesis en ratas y conejos con la administración de dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día, demostró que no hubo efectos adversos sobre ratas de ambos sexos. En estudios pre y posnatales en ratas con dosis de 1.500 mg/kg/día se registró una prolongación del parto. 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, el oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero 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.

Durante un ensayo de "maximización" en cobayas se observó para oseltamivir un potencial de sensibilización de la piel. En aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo sin formular, apareció un eritema después de la exposición de los animales inducidos. En el conejo se observó una irritación ocular reversible.

Mientras que dosis únicas muy altas de oseltamivir fosfato administradas oralmente no tuvieron efecto en ratas adultas, en crías de rata de 7 días produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. Estos efectos 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 post-parto).

Posología y formas de administración

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

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

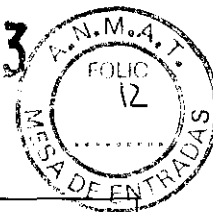
Los adultos, adolescentes o niños (>40 kg) que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

Handwritten initials

Handwritten signature
ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

Handwritten signature
ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083



Tratamiento de la gripe

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

- *Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos:* La dosis oral recomendada de oseltamivir es de 75 mg, dos veces por día, durante 5 días.
- *Para niños de 1 a 12 años de edad:* Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y de 45 mg y suspensión oral.

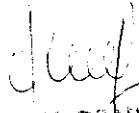
Se recomienda la siguiente posología en función del peso:


Tabla 2.

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días
≤15 kg	30 mg 2 veces por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg 2 veces por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg 2 veces por día
> 40 kg	75 mg 2 veces por día

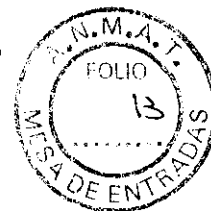
Para el tratamiento y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión, o Tamiflu 30 mg y 45 mg los niños que pesen más de 40 kg y puedan tragar las cápsulas, pueden recibir la dosificación de adultos de una cápsula de 75 mg dos veces por día durante 5 días.

- *Para niños menores de 12 meses de edad:* La dosis de tratamiento recomendada para niños menores de 12 meses durante un brote pandémico de gripe varía entre los 2 mg/kg dos veces por día y los 3 mg/kg dos veces por día. Esta recomendación se basa en datos farmacocinéticos escasos que indican que estas dosis proporcionan en la mayoría de los pacientes unos niveles plasmáticos del fármaco similares a los que se alcanzan con las dosis que mostraron ser clínicamente eficaces en niños mayores y en adultos (véase *Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada al peso para el tratamiento de niños menores de 1 año (Tabla 3):


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 14.139.067
 FARMACÉUTICA


 ANA MARÍA MARTÍNEZ
 D.N.I.: 6.075.680
 APODERADA

4083

**Tabla 3.**

<u>Edad</u>	<u>Posología recomendada para 5 días</u>
<u>> 3 meses a 12 meses</u>	<u>3 mg/kg</u> <u>dos veces por día</u>
<u>> 1 mes a 3 meses</u>	<u>2,5 mg/kg</u> <u>dos veces por día</u>
<u>de 0 a 1 mes*</u>	<u>2 mg/kg</u> <u>dos veces por día</u>

*No hay datos disponibles referentes a la administración de Tamiflu a niños con menos de un mes de edad.

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

Prevención de la gripe

Prevención postexposición

- *Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos:* La dosis oral recomendada de Tamiflu para prevenir la gripe después de un contacto directo con una persona infectada 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.
- *Para niños de 1 a 12 años de edad:* Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y de 45 mg y suspensión oral.

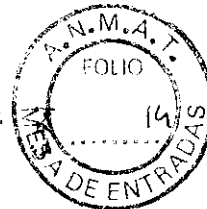
La posología recomendada para Tamiflu para la prevención post-exposición se detalla en Tabla 4.

Tabla 4.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA



Para la prevención, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión o Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas, los niños que pesen más de 40 kg y puedan tragar las cápsulas, pueden tomar una cápsula de 75 mg una vez por día durante 10 días.

- Para niños menores de 12 meses de edad: La dosis de profilaxis recomendada en niños menores de 12 meses durante un brote pandémico de gripe es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta recomendación se basa en datos clínicos en niños mayores de 1 año de edad y en adultos que muestran que una dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis de tratamiento diario es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe. Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada al peso para la profilaxis de niños menores de 1 año (Tabla 5).

Tabla 5

<u>Edad</u>	<u>Posología recomendada para 10 días</u>
<u>> 3 meses a 12 meses</u>	<u>3 mg/kg</u> <u>una vez por día</u>
<u>> 1 mes a 3 meses</u>	<u>2,5 mg/kg</u> <u>una vez por día</u>
<u>de 0 a 1 mes*</u>	<u>2 mg/kg</u> <u>una vez por día</u>

* No hay datos disponibles referentes a la administración de Tamiflu a niños con menos de un mes de edad.

La administración de Tamiflu a niños menores de un año de edad se debe realizar en base al criterio del médico después de considerar el beneficio potencial del tratamiento frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

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

Formulación extemporánea

Cuando la suspensión oral de Tamiflu no esté disponible: Cuando la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no sea fácil de conseguir, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir dosis apropiadas de Tamiflu preparadas por un farmacéutico o preparadas en casa por los padres o cuidadores.

Preparación farmacéutica

- Adultos y niños mayores de 1 año que no pueden tragar cápsulas enteras: Este procedimiento describe la preparación de una solución de 15 g/ml que proporcionará suficiente medicación a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

ANDREA RIMARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083



El farmacéutico puede preparar una suspensión (15 mg/ml) a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas utilizando agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para preparar y dispensar a cada paciente un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente conforme a la recomendación que figura en Tabla 6.

Tabla 6. Volumen del preparado en forma de suspensión (15 mg/ml) elaborado en función del peso del paciente.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml)</u>
De 10 a 15 kg	30 ml
≥ 15 a 23 kg	40 ml
> 23 a 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla 6: 30 ml, 40 ml, 50 ml o 60 ml) del preparado en forma de suspensión (15 mg/ml) según se indica en Tabla 7.

Tabla 7. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado en forma de suspensión (15 mg/ml).

<u>Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión</u>	<u>Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)</u>			<u>Volumen necesario de vehículo</u>
	<u>75 mg</u>	<u>45 mg</u>	<u>30 mg</u>	
30 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	29 ml
40 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar una cápsula de diferente dosis*	20 cápsulas (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 cápsulas (750 mg)	Utilizar una cápsula de diferente dosis*	25 cápsulas (750 mg)	48 ml
60 ml	12 cápsulas (900 mg)	20 cápsulas (900 mg)	30 cápsulas (900 mg)	57 ml

*No se puede utilizar un número exacto de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice una cápsula de 30 mg o una de 75 mg.

ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA


Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión (15 mg/ml) a partir de las cápsulas de Tamiflu:


1. Separar cuidadosamente el cuerpo y la tapa de la cápsula y transferir en un mortero limpio el contenido de las cápsulas de Tamiflu que sean necesarias.
2. Triturar los gránulos hasta obtener un polvo fino.
3. Añadir la tercera parte (1/3) de la cantidad especificada de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) y triturar el polvo hasta conseguir una suspensión uniforme.
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietilentereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Añadir otro tercio (1/3) de vehículo al mortero para enjuagar la mano y el mortero triturando al mismo tiempo y transferir el vehículo dentro del frasco.
6. Repetir el enjuagado (paso 5) con el vehículo restante.
7. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
8. Agitar bien para que el principio activo se disuelva y para asegurar una distribución homogénea del fármaco disuelto en la suspensión resultante. (Nota: El residuo insoluble que se puede visualizar está compuesto por ingredientes inactivos de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles. Sin embargo, el principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique: "Agitar suavemente antes de usar".
10. Indicar a los padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de Instrucciones que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de vencimiento de acuerdo con las condiciones de conservación.

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión (15 mg/ml)

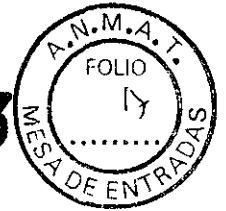
Condiciones de conservación a temperatura ambiente: Estable durante 3 semanas (21 días) cuando se conserva a temperatura ambiente (conservar a temperatura inferior a 25°C).

Condiciones de conservación en heladera: Estable durante 6 semanas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.


ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
FARMACÉUTICA


ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083



Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la Tabla 8 se pueden consultar las instrucciones posológicas correctas.

Tabla 8. Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión a partir de cápsulas de Tamiflu para niños de un año o mayores.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Dosis (mg)</u>	<u>Volumen por dosis 15 mg/ml</u>	<u>Dosis de tratamiento (para 5 días)</u>	<u>Dosis de profilaxis (para 10 días)</u>
de 10 kg a 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dos veces por día	2 ml una vez por día
> 15 a 23 kg	45 mg	3 ml	3ml dos veces por día	3 ml una vez por día
> 23 a 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dos veces por día	4 ml una vez por día
> 40 kg	75 ml	5 ml	5 ml dos veces por día	5 ml una vez por día

Nota: Este procedimiento de preparación proporciona una suspensión de 15 mg/ml, que difiere del medicamento disponible comercialmente Tamiflu polvo para suspensión oral.

Para medir cantidades pequeñas de suspensión se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (2 ml, 3 ml, 4 ml o 5 ml) para cada paciente.

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

Niños menores de 1 año de edad: Este procedimiento describe la preparación de una solución de 10 mg/ml que proporcionará suficiente medicación a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

El farmacéutico elaborará una suspensión (10 mg/ml) a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas empleando agua con benzoato sódico al 0,1 % p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para su preparación y administración al paciente. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente según se muestra en la Tabla 9.

ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
C.M.F. 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083

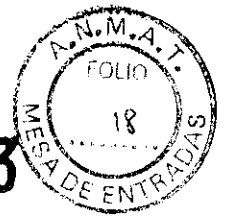


Tabla 9. Volumen de la preparación en forma de suspensión (10 mg/ml) elaborada en función del peso del paciente.

<u>Peso corporal (kg)</u>	<u>Volumen total a preparar en función del peso del paciente</u>
Hasta 7 kg	30 ml
Desde 7 a 12 kg	45 ml

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla 9: 30 ml, 45 ml) del preparado en forma de suspensión (10 mg/ml) según se indica en Tabla 10.

Tabla 10. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total de preparado en forma de suspensión (10 mg/ml).

<u>Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión</u>	<u>Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)</u>			<u>Volumen necesario de vehículo</u>
	<u>75 mg</u>	<u>45 mg</u>	<u>30 mg</u>	
30 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilizar una cápsula de diferente dosis*	10 cápsulas (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	44 ml

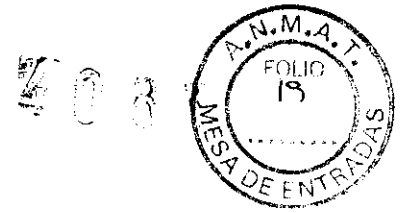
* No se puede utilizar un número exacto de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice una cápsula de 30 mg o una de 75 mg.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión (10 mg/ml) a partir de las cápsulas de Tamiflu:

1. Separar cuidadosamente el cuerpo y la tapa de la cápsula y transferir a un mortero limpio el contenido de las cápsulas de Tamiflu que sean necesarias.
2. Triturar los gránulos hasta obtener un polvo fino.
3. Añadir la tercera parte (1/3) de la cantidad especificada de vehículo y triturar el polvo hasta conseguir una suspensión uniforme.
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Añadir otro tercio (1/3) de vehículo al mortero para enjuagar la mano y el mortero triturando al mismo tiempo y transferir el vehículo dentro del frasco.

ANILISEE M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 48.139.067
FARMACÉUTICA

ANÁ MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA



6. Repetir el enjuagado (paso 5) con el vehículo restante.
7. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
8. Agitar bien para que el principio activo se disuelva y para asegurar una distribución homogénea del fármaco disuelto en la suspensión resultante. (Nota: El residuo indisoluble que se puede visualizar está compuesto por ingredientes inactivos de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles. Sin embargo, el principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique: "Agitar suavemente antes de usar".
10. Indicar a padres y cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de Instrucciones, que se debe desechar cualquier resto del medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de vencimiento de acuerdo con las condiciones de conservación.

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión (10 mg/ml)

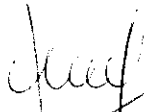
Condiciones de conservación a temperatura ambiente: Estable durante 3 semanas (21 días) cuando se conserva a temperatura ambiente ("conservar a temperatura inferior a 25°C).

Condiciones de conservación en heladera: Estable durante 6 semanas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En las Tablas 11 y 12 se pueden consultar las instrucciones posológicas correctas.

Tabla 11. Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión (10 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu para niños menores de un mes de edad.

<u>Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)</u>	<u>Dosis de tratamiento (para 5 días)</u>	<u>Dosis de profilaxis (para 10 días)</u>
3 kg	0,60 ml dos veces por día	0,60 ml una vez por día
3,5 kg	0,70 ml dos veces por día	0,70 ml una vez por día
4 kg	0,80 ml dos veces por día	0,80 ml una vez por día
4,5 kg	0,90 ml dos veces por día	0,90 ml una vez por día


 ANA MARÍA MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 FARMACÉUTICA


 ANA MARÍA MARTÍNEZ
 D.N.I.: 6.075.680
 APODERADA

Tabla 12. Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión (10 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu para niños de uno a doce meses de edad.

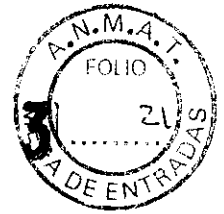
<u>Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)</u>	<u>Dosis de tratamiento (para 5 días)</u>	<u>Dosis de profilaxis (para 10 días)</u>
4 kg	1,00 ml dos veces por día	1,00 ml una vez por día
4,5 kg	1,10 ml dos veces por día	1,10 ml una vez por día
5 kg	1,30 ml dos veces por día	1,30 ml una vez por día
5,5 kg	1,40 ml dos veces por día	1,40 ml una vez por día
6 kg	1,50 ml dos veces por día	1,50 ml una vez por día
7 kg	2,10 ml dos veces por día	2,10 ml una vez por día
8 kg	2,40 ml dos veces por día	2,40 ml una vez por día
9 kg	2,70 ml dos veces por día	2,70 ml una vez por día
≥10 kg	3,00 ml dos veces por día	3,00 ml una vez por día

Nota: Este procedimiento de preparación proporciona una suspensión de 10 mg/ml, que difiere del medicamento disponible comercialmente Tamiflu polvo para solución oral.

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

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

408



Preparación en casa

Durante situaciones en las cuales la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no sea fácil de conseguir, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir dosis apropiadas de Tamiflu abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una adecuada y pequeña cantidad (máximo una cucharadita) de alimento edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, jarabe de chocolate o cereza, salsa de un postre (como caramelo o lecha condensada) para enmascarar el sabor amargo. La mezcla se debe agitar y dar en su totalidad al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras su preparación.

Poblaciones especiales


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

Insuficiencia renal: Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en Tabla 13.

Tabla 13.

Clearance de creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min.)	75 mg dos veces por día
> 10 a ≤30 (ml/min.)	75 mg una vez por día, o 30 mg de suspensión dos veces por día, o una cápsula de 30 mg dos veces por día
≤10 (ml/min.)	No recomendado
Pacientes con diálisis	No recomendado

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en Tabla 14.


 MARGARITA MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 14.139.067
 FARMACÉUTICA



 ANA MARIA MARTINEZ
 D.N.I.: 6.075.680
 APODERADA

Tabla 14.

Clearance de creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 30 (ml/min.)	75 mg una vez por día
> 10 a ≤30 (ml/min.)	75 mg cada dos días o 30 mg de suspensión una vez por día o una cápsula de 30 mg una vez por día
≤10 (ml/min.)	No recomendado
Pacientes con diálisis	No recomendado

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

Niños: No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Oseltamivir es eficaz 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.

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

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

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

[Signature]

ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
FARMACÉUTICA

[Signature]

ANA MARÍA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

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 mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención de la gripe cuando datos epidemiológicos confiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

Insuficiencia renal grave: Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (*véanse Posología y formas de administración; y Propiedades farmacocinéticas*).

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y utilizar máquinas

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

Embarazo y lactancia

Aunque se han realizado ensayos clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y posautorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal o desarrollo posnatal (véase Datos preclínicos sobre seguridad). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

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 en período de lactancia.

Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Tamiflu para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas, mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fueron los vómitos.

[Firma]

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

[Firma]

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APCORDERADA



Las reacciones adversas incluidas en la Tablas 15 y 16 se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes $1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes

Tabla 15. Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) 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 postcomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas Intervalo de frecuencia Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> Bronquitis Bronquitis aguda Infecciones del tracto respiratorio superior	4% 1% 0%	5% 1% 0%	1% 0% 8%	1% <1% 8%
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i> Alucinaciones ^a	<1%	0%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Dolor de cabeza <i>Frecuentes:</i> Insomnio <i>Poco frecuentes:</i> Convulsiones ^a	2% 1% <1%	2% 1% 0%	20% 1% 0%	18% 1% 0%
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vértigo	1%	1%	<1%	<1%

ANDREA LIMARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 48.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

408

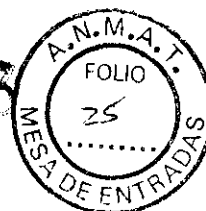


Tabla 15. Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización (continuación).

Clasificación por órganos y sistemas <i>Intervalo de frecuencia</i> Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Tos Rinorrea	1% <1%	1% 0%	6% 2%	6% 1%
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes:</i> Náuseas ^{b,c} <i>Frecuentes:</i> Vómitos ^c Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	11% 8% 2% 6% 1%	7% 3% 2% 8% 1%	8% 2% 2% 3% 2%	4% 1% 2% 3% 2%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis ^a Rash ^a Urticaria ^a Eccema ^a	<1% <1% <1% <1%	<1% <1% <1% 0%	1% <1% <1% <1%	1% <1% <1% <1%
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i> Mareo Cansancio Dolor	2% 1% <1%	3% 1% <1%	2% 8% 4%	2% 8% 3%

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la Tabla

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen aquellos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

Tratamiento y prevención de la gripe en niños

En la Tabla 16 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en población pediátrica.

Tabla 16. Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y $\geq 10\%$ en ensayos de prevención).

Clasificación por órganos y sistemas <i>Intervalo de frecuencia</i> Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> Neumonía Sinusitis Bronquitis Otitis media	2% 2% 2% 9%	3% 3% 2% 11%	0% 0% 2% 1%	0% 0% 0% 2%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i> Linfadenopatía	1%	2%	1%	0%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Asma (incluyendo empeoramiento) Epistaxis	4% 3%	4% 3%	0% 1%	1% 1%
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes:</i> Vómitos Diarrea <i>Frecuentes:</i> Náuseas Dolor abdominal	15% 10% 3% 5%	9% 11% 4% 4%	20% 3% 6% 2%	10% 1% 4% 1%
Trastornos oculares <i>Frecuentes:</i> Conjuntivitis	1%	<1%	0%	0%

Tabla 16. Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y $\geq 10\%$ en ensayos de prevención) (continuación).

Clasificación por órganos y sistemas <i>Intervalo de frecuencia</i> Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Trastorno del oído ^c Trastorno de la membrana timpánica	2% 1%	1% 1%	0% 0%	0% 0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Dermatitis	1%	2%	<1%	0%

^a El ensayo de prevención no tenía brazo de placebo, es decir, era un ensayo no controlado.

^b Dosis unitaria – la posología es en función del peso (*véase Posología y formas de administración*).

^c Pacientes que tuvieron dolor de oídos.

En general, el perfil de acontecimientos adversos en los niños que ya tenían asma bronquial fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

En un estudio de profilaxis de 12 semanas en 475 pacientes inmunocomprometidos que incluían 18 niños de 1-12 años de edad, el perfil de seguridad en los 238 pacientes que recibieron Tamiflu concordó con el previamente observado en los ensayos clínicos de profilaxis con Tamiflu.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

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

ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

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

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños menores de un año de edad: 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 establecido en niños de uno o más años de edad. 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 de Base de datos de epidemiología y de informes poscomercialización.

Pacientes de edad avanzada: No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

Pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica: El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

ANDREA EL MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA



Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, tales como la escasa unión a las proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P-450 y de la glucuronidasa (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

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.

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.

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 sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (por ejemplo, clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

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)

Sobredosificación

No se dispone de ninguna experiencia en casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel. 4962-6666/2247; Hospital Alejandro G. Posadas: Tel. 4658-7777 y 4654-6648.

Conservación

Cápsulas

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

ANUBRA B. MANGANIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

- *Condiciones de conservación a temperatura ambiente:* Estable durante 3 semanas (21 días) cuando se conserva a temperatura ambiente. Conservar a temperatura inferior a 25° C.
- *Condiciones de conservación en heladera:* Estable durante 6 semanas cuando se conserva entre 2° C y 8° C.

Polvo para suspensión oral

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Solución reconstituida

- *Condiciones de conservación a temperatura ambiente:* Es de 10 días cuando se conserva a temperatura inferior a 25° C.
- *Condiciones de conservación en heladera:* Es de 17 días cuando se conserva a temperatura entre 2° C y 8° C.

Naturaleza y contenido del envase

Polvo para suspensión oral

El envase contiene un frasco de cristal ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de plástico de seguridad a prueba de niños) con 30 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico, un dispensador oral de plástico y un tapón medidor de plástico para la reconstitución.

Después de la reconstitución con 52 ml de agua, el volumen disponible de la suspensión oral permite la recomposición de un total de 10 dosis de 75 mg de oseltamivir.

Reconstitución de la suspensión oral lista para su uso

1. Sacudir suavemente el frasco cerrado, varias veces, para dispersar el polvo.
2. Medir 52 ml de agua llenando el vaso graduado hasta el nivel indicado (vaso incluido en el estuche).
3. Añadir los 52 ml de agua potable dentro del frasco, volver a tapan el frasco y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
4. Retirar el tapón de seguridad y fijar el adaptador en el cuello del frasco.
5. Volver a cerrar con firmeza el frasco con el tapón de seguridad. Ahora el adaptador se encuentra en su lugar, así como también el tapón de seguridad para niños.

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA

4083



Se recomienda anotar la fecha de vencimiento de la suspensión lista para su uso en la etiqueta del frasco (*véase Conservación*).

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

Agitar bien el frasco antes de cada uso.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas duras: 30 mg y 45 mg	envase con 10
Cápsulas duras: 75 mg	envases con 1, 10 y 100
Polvo para suspensión oral	envase con 30 g

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

Tamiflu Cápsulas (30 mg, 45 mg, 75 mg) y Tamiflu Suspensión Oral

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

Tamiflu Cápsulas (75 mg)

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

Tamiflu Cápsulas y Tamiflu Suspensión Oral

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Prov. de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: junio de 2010.

ANDREA EL MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 10.139.067
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ
D.N.I.: 6.075.680
APODERADA