



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5330-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-0000-003495-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003495-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, OSELTAMIVIR 30 mg (equivalente a 39,4 mg de Fosfato de Oseltamivir) – OSELTAMIVIR 45 mg (equivalente a 59,1 mg de Fosfato de Oseltamivir) – OSELTAMIVIR 75 mg (equivalente a 98,5 mg de Fosfato de Oseltamivir); aprobada por Certificado N° 48.299.

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

Que 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 S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR Forma farmacéutica y

concentración: CAPSULA DURA, OSELTAMIVIR 30 mg (equivalente a 39,4 mg de Fosfato de Oseltamivir) – OSELTAMIVIR 45 mg (equivalente a 59,1 mg de Fosfato de Oseltamivir) – OSELTAMIVIR 75 mg (equivalente a 98,5 mg de Fosfato de Oseltamivir); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.299, 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 N° 1-0047-0000-003495-17-5

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.03 09:11:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117554
Date: 2019.07.03 09:11:48 -0300



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

**Tamiflu®
Oseltamivir
Roche**

Cápsulas duras 30 mg, 45 mg y 75 mg.

Expendio bajo receta

Composición

Cada cápsula dura contiene oseltamivir 30 mg (equivalentes a 39,4 mg de fosfato 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 oseltamivir 45 mg (equivalentes a 59,1 mg de fosfato 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 oseltamivir 75 mg (equivalentes a 98,5 mg de fosfato de oseltamivir), en un excipiente de almidón pregelatinizado 46,4 mg, povidona K30: 6,7 mg, croscarmelosa sódica 3,4 mg, talco 8,3 mg y estearilfumarato sódico 1,7 mg.

Acción terapéutica

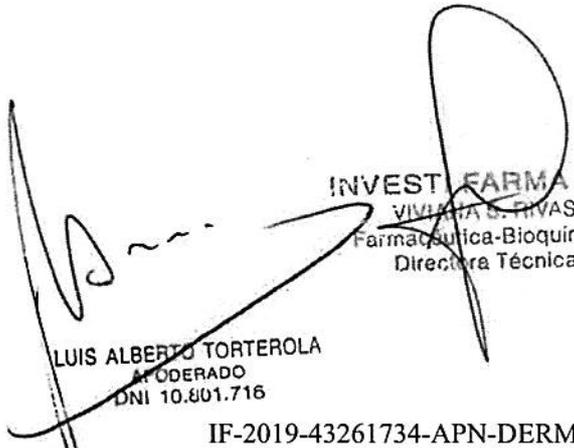
Antiviral de uso sistémico; inhibidor de la neuraminidasa.

Indicaciones

Tratamiento de la gripe

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


INVEST. FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
1
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

Profilaxis de la gripe

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

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

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

Características farmacológicas – Propiedades

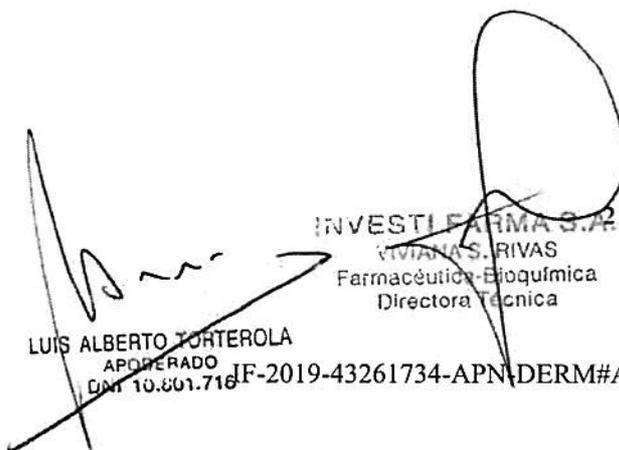
Código ATC: J05AH02.

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

Propiedades farmacodinámicas

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.



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

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
CMT 10.801.716

IF-2019-43261734-APN/DERM#ANMAT



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

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

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

Estudios clínicos

Tratamiento de la infección gripal

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

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

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
CMT 10.001.716

3
INVEST FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



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

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

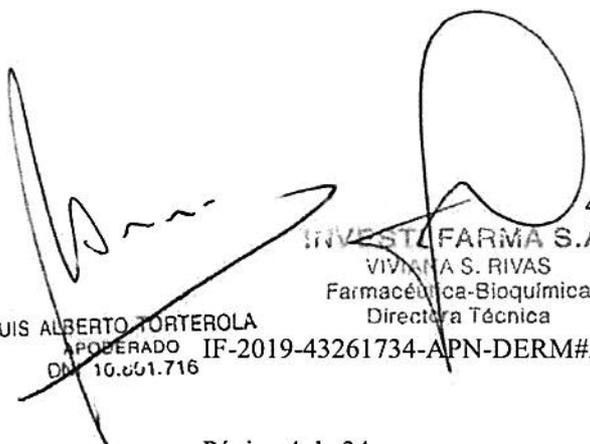
Tratamiento de la gripe en pacientes embarazadas: No se han realizado ensayos clínicos controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas; sin embargo, existe evidencia procedente de estudios posautorización y estudios observacionales retrospectivos que demuestran el beneficio del régimen 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 ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) además de tos o catarro, el 67% de los pacientes positivos para el virus influenza estaba infectado con virus influenza A y el 33% con influenza B. El tratamiento con oseltamivir, comenzado dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, redujo significativamente el tiempo libre de enfermedad (definido como la recuperación simultánea de la actividad y salud normal y el alivio de la fiebre, tos y catarro) en 1,5 días (IC 95%: 0,6 - 2,2 días; $p < 0,0001$) comparado con el placebo. En niños, oseltamivir disminuyó la incidencia de otitis media aguda de 26,5% (53/200) en el grupo placebo a 16% (29/183) en el tratado con oseltamivir ($p = 0,013$).

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


4
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT
DN 10.661.716

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

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

Tratamiento de la gripe en adultos inmunocomprometidos: Un estudio aleatorizado, doble-ciego, para evaluar la seguridad y caracterizar los efectos del oseltamivir sobre el desarrollo del virus de la influenza resistente (análisis primario) en pacientes inmunocomprometidos infectados con influenza, incluyó 151 pacientes evaluables para la eficacia del oseltamivir (análisis secundario, sin potencia). El estudio incluyó pacientes con trasplante de órgano sólido [TOS], pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH], pacientes con VIH positivo con un recuento de células CD4+ < 500 células/mm³, pacientes con terapia inmunosupresora sistémica y aquellos con neoplasias hematológicas. Estos pacientes fueron aleatorizados para ser tratados, dentro de las 96 horas del inicio de los síntomas, con la dosis estándar (73 pacientes) o dosis doble (78 pacientes) de oseltamivir, durante un período de 10 días.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas fue similar entre el grupo de dosis estándar (103 horas [IC 90%: 75,4 - 110,0]) y el grupo de dosis doble (104 horas [IC 90%: 65,8 - 131,0]). La proporción de pacientes con infecciones secundarias en el grupo de dosis estándar y el grupo de dosis doble fue comparable (8,2% frente a 5,1%).

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en todos los pacientes inmunocomprometidos tratados con oseltamivir (combinados de ambos grupos de dosis) fue más corta en comparación con los pacientes emparejados tratados con placebo (por 14 horas) y "en riesgo" (reducido en 60 horas), de estudios previos.

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.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

5

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

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT
DNI 10.801.716



Profilaxis posexposición: En un ensayo en contactos (12,6% vacunados contra la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez por día, se inició dentro de los dos días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. El diagnóstico de gripe se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir redujo significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínica producida en los contactos de casos confirmados de enfermedad gripal de 24/200 (12%) en el grupo placebo a 2/205 (1%) en el grupo oseltamivir (reducción del 92% [IC 95%: 6 - 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) en contactos de casos de gripe verdaderos fue de 10 (IC 95%: 9 - 12), frente a 16 (IC 95%: 15 - 19) en el total de la población 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 que la recibió (reducción del 58,5% [IC 95%: 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

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

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).

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

6

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
CNI 18.601.716

INVEST. FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Biocelina
Directora Técnica

IF-2019-43261781-APN-DERM#ANMAT

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 viral

Reducción de la sensibilidad de la neuraminidasa viral

Tratamiento de la influenza

Estudios clínicos: El riesgo de aparición de virus de influenza con susceptibilidad reducida o resistencia al oseltamivir se ha examinado durante los estudios clínicos patrocinados por Roche. Los pacientes que se descubrió que portaban virus resistentes al oseltamivir generalmente lo hicieron de manera transitoria y no mostraron un empeoramiento de los síntomas subyacentes. En algunos pacientes pediátricos, el virus resistente al oseltamivir se detectó durante un período prolongado en comparación con los pacientes que portaban virus sensibles al oseltamivir; sin embargo, estos pacientes no mostraron prolongación de los síntomas de influenza.

Se observó una mayor incidencia global de resistencia al oseltamivir en pacientes inmunocomprometidos adultos, tratados con dosis estándar o dosis doble de oseltamivir durante un período de 10 días [14,9% (10/67) en el grupo de dosis estándar y 2,8% (2/71) en el grupo de dosis doble], en comparación con los datos de los estudios con pacientes adultos sanos tratados con oseltamivir. La mayoría de los pacientes que desarrollaron resistencia fueron 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 al oseltamivir se infectaron con influenza tipo A y tuvieron una diseminación viral prolongada.

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	21/2.377 (0,88%)	27/2.391 (1,12%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.861.716

7
 INVERSI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 Directora Técnica
 IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

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 hubo evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada con el uso de Tamiflu. Tampoco se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunocomprometidos.

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 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 neuraminidasas 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.

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

Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORRERO
APODERADO
DNI 18.291.715

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

IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



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.

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

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

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en carboxilato de oseltamivir por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Lactantes menores de 1 año de edad: Se evaluaron la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Tamiflu en dos ensayos abiertos, no controlados, que incluían niños infectados con gripe menores de un año de edad (n = 124). La tasa de clearance del metabolito activo, corregido para el peso corporal, disminuye con edades por debajo de un año. La exposición al metabolito también es más variable en los niños más pequeños. Los datos disponibles después de la administración de una dosis de 3 mg/kg en lactantes de 0 a 12 meses de edad, muestran exposiciones al profármaco y al metabolito que pueden ser eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos utilizando la dosis aprobada (*véanse Indicaciones y Posología y formas de administración*). Las reacciones adversas notificadas concordaron con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


INVESTI FARMA S.A. 9
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO IF-2019-43261784-APN-DERM#ANMAT
DNI 10.661.716

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

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.

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 de 3 a 12 años que participaban en un ensayo de eficacia clínica. La tasa de eliminación del metabolito activo, corregida para el peso corporal, fue más rápida en los niños más pequeños que en los adultos, lo que resulta en una menor exposición en estos niños para una dosis dada de mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg y dosis unitarias de 30 y 45 mg, administradas a niños en las categorías apropiadas de acuerdo con la recomendación posológica (véase *Posología y formas de administración*) se logran exposiciones a carboxilato de oseltamivir comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

10

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA BIOTECNOLÓGICA
Directora Técnica

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 34

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En base a estudios *in vitro* y en animales, no se esperan aumentos significativos en la exposición al oseltamivir o su metabolito activo y esto se ha confirmado en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (*véase Posología y formas de administración*). La seguridad y la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa no se han estudiado.

Pacientes embarazadas

Un análisis farmacocinético combinado de población indica que el régimen posológico de Tamiflu mencionado previamente resulta en la exposición más baja (30% en promedio en todos los trimestres) para el metabolito activo en las mujeres embarazadas en comparación con las que no lo están. Sin embargo, la exposición menor pronosticada permanece por encima de las concentraciones inhibitorias (valores IC 95%) y a nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus de la gripe. Además, existe evidencia procedente de estudios observacionales que muestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por consiguiente, no se recomiendan ajustes de dosis para el tratamiento o profilaxis del virus influenza en mujeres embarazadas (*véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Pacientes inmunocomprometidos

El análisis farmacocinético poblacional indica que el tratamiento de pacientes adultos inmunocomprometidos con oseltamivir (según se describe en *Posología y formas de administración*) da como resultado una exposición aumentada (de hasta 50%) al metabolito activo en comparación con pacientes adultos no inmunocomprometidos. Sin embargo, debido al amplio margen de seguridad del metabolito activo, no se requieren ajustes de dosis en pacientes adultos inmunocomprometidos.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

11

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.661.716

Página 11 de 34

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

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

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

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

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

Posología y formas de administración

Posología

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

12

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.001.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Especialista
Directora Técnica
IF-2019-43061794-APN-DERM#ANMAT



Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Lactantes y niños de 1 a 12 años de edad

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO DNI 10.661.716
INVESTIFARMA S.A.
SILVIA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

13

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

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

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

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

Profilaxis posexposición: La posología recomendada de Tamiflu es:

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

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

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

Lactantes de 0 a 12 meses de edad

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

14



 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.001.716

INVESTIFARMA S.A.
 VIRGINIA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

Página 14 de 34



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

15

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.201.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA M. RIVAS
Farmacéutica Bloquímica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

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

Véase Formas de administración para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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 8.

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

Clearance de creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min.)	75 mg dos veces por día.
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces por día, durante 5 días.
> 10 a 30 (ml/min.)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez por día, durante 5 días.
≤ 10 (ml/min.) – Pacientes no sometidos a diálisis con “enfermedad renal terminal”	No recomendado (no hay datos disponibles).
Pacientes sometidos a hemodiálisis de rutina	Dosis inicial de 30 mg antes del inicio de la diálisis, si los síntomas de la gripe se desarrollan durante las 48 horas entre sesiones de diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas a un nivel terapéutico, una dosis de 30 mg debe ser administrada después de cada sesión de hemodiálisis.
Pacientes sometidos a diálisis peritoneal*	Dosis inicial de 30 mg (suspensión o cápsulas) administrada antes del inicio de la diálisis, seguida por otra de 30 mg cada 5 días.

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

Profilaxis de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave, como se detalla en la Tabla 9.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

16

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

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.001.716 IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

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

Clearance de creatinina	Posología recomendada para la 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.) – Pacientes no sometidos a diálisis con “enfermedad renal terminal”	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes sometidos a hemodiálisis de rutina	Dosis inicial de 30 mg antes del inicio de la diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas a un nivel terapéutico, una dosis de 30 mg debe ser administrada después de cada segunda sesión de hemodiálisis.
Pacientes sometidos a diálisis peritoneal*	Dosis inicial de 30 mg (suspensión o cápsulas) administrada antes del inicio de la diálisis, seguida por otra de 30 mg cada 7 días.

* 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 de la influenza: Se ha evaluado el tratamiento de pacientes adultos inmunocomprometidos, de 18 años o más, durante un período de 10 días (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). No es necesario ajustar la dosis (*véase Posología*).

Profilaxis de la influenza: Se recomienda la profilaxis estacional en pacientes inmunocomprometidos de 1 año de edad o mayores durante 12 semanas. No es necesario ajustar la dosis (*véase Posología*).

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

17


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 19.501.716

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica Bioquímica
 Directora Técnica
 IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



Formas de administración

Vía oral.

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

Formulación extemporánea: Preparación de la suspensión oral a partir de las cápsulas cuando Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible

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

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

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

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

Adultos, adolescentes y lactantes y niños de 1 año o mayores que no pueden tragar cápsulas enteras
Este procedimiento describe la preparación de una suspensión oral de 6 mg/ml que proporcionará suficiente medicamento a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 33.201.716

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

IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

18

Tabla 10. Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión oral de 6 mg/ml elaborado en función del peso del paciente

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

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

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla 10) del preparado farmacéutico en forma de suspensión oral de 6 mg/ml, según se indica en la Tabla 11.

Tabla 11. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión oral de 6 mg/ml

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

19

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
D.N.I. 10.661.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica - Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



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

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

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

Tabla 12. Pautas posológicas para la preparación farmacéutica en forma de suspensión oral de 6 mg/ml preparada a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes y niños de 1 año o mayores

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.401.716

INVESTIFARMAS S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



Niños menores de 1 año de edad

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

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

Primero, calcular el volumen total necesario para su preparación y dispensación a cada paciente. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente según se detalla en la Tabla 13. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica "Teniendo en cuenta la pérdida por medición" es la que debe utilizarse para la preparación.

Tabla 13. Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión oral de 6 mg/ml elaborada en función del peso del paciente

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

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

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión oral de 6 mg/ml según se indica en la Tabla 14.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEHOLA
APODERADO
DNI 10.401.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Biotecnológica
Directora Técnica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

21



Tabla 14. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión oral

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

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

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

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

Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la Tabla 15 puede consultar las instrucciones posológicas correctas.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.001.716

22
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



Tabla 15. Pautas posológicas para la preparación farmacéutica en forma de suspensión oral de 6 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes menores de 1 año de edad

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

23

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 40.001.716

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

IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



➤ Preparación en casa

Cuando la preparación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, se debe utilizar una suspensión elaborada en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (*ver instrucciones detalladas más arriba*). Si la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral y la suspensión de la farmacia no están disponibles, la suspensión de Tamiflu se puede preparar en casa.

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

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

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 ninguna enfermedad causada por agentes distintos de los virus de influenza tipo A y B (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 18.661.716

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
IF-2019-43261734-A-APN-DERM#ANMAT

24

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 con enfermedad cardíaca/respiratoria

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

Población pediátrica

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

Pacientes con insuficiencia renal grave

Para los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos similares a delirio y convulsión durante el tratamiento con Tamiflu en pacientes con gripe, predominantemente en niños y adolescentes. Estas manifestaciones también han ocurrido en aquéllos con gripe que no fueron tratados con oseltamivir. En casos raros, estos eventos resultaron en lesiones accidentales. La contribución de Tamiflu a esos eventos es desconocida y también se han reportado en pacientes con influenza que no tomaban Tamiflu. Tres grandes estudios epidemiológicos confirmaron que los pacientes infectados con influenza que reciben Tamiflu no tienen mayor riesgo de desarrollar eventos neuropsiquiátricos en comparación con los pacientes infectados con influenza que no reciben antivirales (*véase Reacciones adversas*).

Los pacientes, especialmente los niños y adolescentes, deben ser monitorizados estrechamente para detectar cambios en el comportamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La actividad farmacológica y los eventos adversos informados hasta la fecha no indican que tal efecto sea probable.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.601.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
IF-2019-43261784-APN-DEPM#ANMAT

25



Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Fertilidad

Los estudios de fertilidad se han llevado a cabo en ratas. No hubo evidencia de un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en ninguna dosis de oseltamivir estudiada (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

Embarazo

Riesgos para el desarrollo del embrión/feto y para la madre

En estudios de reproducción animal en ratas y conejos, no se observó efecto teratogénico. La exposición fetal en ratas y conejos fue de aproximadamente 15-20% de la de la madre.

No se han realizado ensayos clínicos controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas; sin embargo, existe evidencia de estudios observacionales y posautorización que demuestran los beneficios del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Los resultados de los análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo; sin embargo, no se recomiendan ajustes de dosis para las mujeres embarazadas en el tratamiento o la profilaxis de la influenza (*véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas, Tratamiento de la gripe en pacientes embarazadas*). Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas expuestas al oseltamivir (más de 1.000 resultados expuestos durante el primer trimestre) de informes posteriores a la comercialización y estudios observacionales junto con estudios en animales (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*) indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos con respecto a embarazo, desarrollo embrional/fetal o postnatal. Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, después de considerar la información de seguridad y beneficio disponible, la patogenicidad de la cepa del virus de la influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Parto y alumbramiento

El uso seguro de oseltamivir durante el trabajo de parto y el parto no ha sido establecido.

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.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.644.716

INVEST. FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261734-APN-DEPM#ANMAT

26

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.

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

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

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

Probenecid

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

Amoxicilina

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

Eliminación renal

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.661.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

27

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, rimantadina (en pacientes estables con warfarina y sin gripe) o amantadina.

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 2.646 adultos/adolescentes y 859 pacientes pediátricos con influenza, y en datos de 1.943 adultos/adolescentes y 148 pacientes pediátricos que tomaban Tamiflu para la profilaxis de la influenza. 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. En niños, la RAM notificada más frecuentemente fue vómitos. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la discontinuación de Tamiflu.

Resumen tabulado de reacciones adversas a medicamentos de ensayos clínicos

Las RAMs de los ensayos clínicos se enumeran de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM (Tabla 16) se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

En los estudios de tratamiento y profilaxis en adultos/adolescentes, las RAMs que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) 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), y cuya incidencia es al menos un 1% mayor con Tamiflu en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 16.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

28

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 18.601.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
IF-2019-43261534-APN-DERM#ANMAT
Directora Técnica



La población incluida en los estudios de tratamiento de la gripe comprende adultos/adolescentes sanos y pacientes "en riesgo" (pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la influenza, por ejemplo, pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica). En general, el perfil de seguridad en los pacientes "en riesgo" fue cualitativamente similar al de adultos/adolescentes sanos.

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 (Tabla 16), a pesar de que la duración de la posología fue mayor en los ensayos de profilaxis.

Tabla 16. Resumen de reacciones adversas en $\geq 1\%$ de pacientes adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir para el tratamiento o la profilaxis de la influenza, en estudios clínicos (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

Clasificación por órganos y sistemas RAM	Estudios de tratamiento Oseltamivir (75 mg 2 veces por día) N = 2.646	Estudios de profilaxis Oseltamivir (75 mg 1 vez por día) N = 1.943	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	10%	8%	Muy frecuentes
Vómitos	8%	2%	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	2%	17%	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración			
Dolor	< 1%	4%	Frecuentes

Tratamiento y profilaxis de la gripe en niños ≥ 1 año de edad

Un total de 1.481 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, 859 niños recibieron tratamiento con oseltamivir suspensión. La RAM que ocurrió en $\geq 1\%$ de niños de 1 a 12 años que recibieron oseltamivir en los ensayos clínicos para el tratamiento de la influenza adquirida de forma natural (n = 859), y cuya incidencia es al menos 1% mayor en Tamiflu en comparación con placebo (n = 622), fue vómitos (16% con oseltamivir frente a 8% con placebo). A un total de 148 niños se les administró la dosis recomendada de Tamiflu una vez por día en un ensayo de profilaxis posexposición en los hogares (n = 99) y en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 6 semanas (n = 49), la RAM con mayor frecuencia fue vómitos (8% con oseltamivir frente a 2% en el grupo de no profilaxis). Tamiflu fue bien tolerado en estos estudios y las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas previamente en estudios de tratamiento pediátrico.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.551.716

29
INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT



Datos en 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 124 niños menores de un año de edad infectados con gripe, este último 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 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.

Tratamiento y profilaxis de la gripe en pacientes de edad avanzada

No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de los 942 sujetos, de 65 años o más, que recibieron Tamiflu o placebo, en comparación con la población más joven (de hasta 65 años).

Tratamiento y profilaxis de la gripe en pacientes inmunocomprometidos

En un estudio doble-ciego para el tratamiento de la influenza, un total de 199 pacientes inmunocomprometidos adultos (evaluables para la seguridad) fueron aleatorizados para recibir Tamiflu durante 10 días: 98 pacientes recibieron la dosis estándar (75 mg dos veces por día) y 101 pacientes recibieron la doble dosis (150 mg dos veces por día). El perfil de seguridad de Tamiflu observado en este estudio fue consistente con el observado en ensayos clínicos previos donde se administró Tamiflu para el tratamiento de la influenza en pacientes no inmunocomprometidos (pacientes sanos o "en riesgo" [es decir, pacientes con enfermedades respiratorias y/o comorbilidades cardíacas]). Ambas dosis fueron bien toleradas, siendo el porcentaje de reacciones adversas informadas por los pacientes menor en el grupo de dosis estándar en comparación con el grupo de dosis doble (49,0% frente a 59,4%, respectivamente). Consulte *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

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.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la comercialización de Tamiflu. Debido a que estos eventos se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia y/o establecer una relación causal con la exposición al Tamiflu.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.101.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261784-APN-DERM#ANMAT

30

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad tales como reacciones alérgicas cutáneas que incluyen dermatitis, erupción cutánea, eccema, urticaria, eritema multiforme, alergia, reacciones anafilácticas/anafilactoides, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Durante la administración de Tamiflu en pacientes con influenza, predominantemente en niños y adolescentes, se han notificado casos de convulsión y delirio (incluidos síntomas como nivel alterado de conciencia, confusión, comportamiento anormal, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas). En casos raros, estos eventos resultaron en lesiones accidentales. La contribución de Tamiflu a esos eventos es desconocida. Dichos eventos neuropsiquiátricos también se han notificado en pacientes con influenza que no tomaban Tamiflu.

Trastornos gastrointestinales

Se observaron hemorragias gastrointestinales después del uso de Tamiflu. En particular, se informó que la colitis hemorrágica disminuyó cuando el curso de la gripe disminuyó o se interrumpió el tratamiento con Tamiflu.

Alteraciones de laboratorio

Se han notificado enzimas hepáticas elevadas en pacientes con enfermedad pseudogripal que recibieron oseltamivir (véase *Trastornos hepatobiliares*).

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.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.661.716

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

IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

31



En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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

Sobredosificación

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

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

Se desconoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (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 las cápsulas duras a temperatura inferior a 25°C.

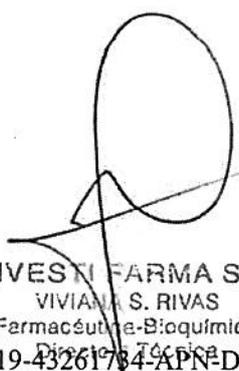
La formulación extemporánea en forma de suspensión oral preparada a partir de las cápsulas duras tiene una validez de 10 días conservada a temperatura inferior a 25°C y de 17 días a temperatura entre 2°C y 8°C.

Naturaleza y contenido del envase

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.401.716


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
IF-2019-43261784-APN-DERM#ANMAT

32

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.

Presentación

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

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

Tamiflu cápsulas duras 75 mg

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

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzachwhlen, Alemania

Produtos Roche Q. F. S. A.
Río de Janeiro, Brasil

Cenexi S.A.S.
Fontenay Sous Bois, Francia

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Schorndorf, Alemania

Delpharm Milano S.R.L.
Segrate, Italia

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.601.716


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

33



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

Tamiflu cápsulas duras 30 mg

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

Delpharm Milano S.R.L.
Segrate, Italia

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

Tamiflu cápsulas duras 45 mg

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

Delpharm Milano S.R.L.
Segrate, Italia

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

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

Fecha de última revisión: febrero 2019.

*RI+EMA(T/131)+ANMAT(3°rcp y form extemp)+NOA(T2017-0288 y T2017-0289)+
CDS: 14.0C+15.0C.*

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEBOLA
APODERADO
LUIS ALBERTO TORTEBOLA
APODERADO
DNI 10.001.716

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
IF-2019-43261734-APN-~~DERM~~#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-43261734-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Mayo de 2019

Referencia: prospectos 3495-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.10 15:51:15 -0300

Analia Claudia Sabbatini
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
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.10 15:51:17 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Tamiflu® 30 mg, 45 mg y 75 mg cápsulas duras
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.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.804.716

INVESTIFARMA S.A. 1
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

IF-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT



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

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

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

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TAMIFLU

No debe recibir Tamiflu 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

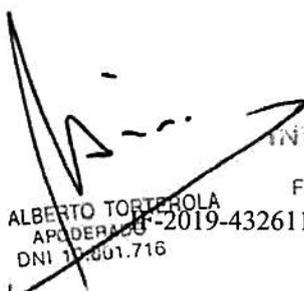
Antes de iniciar el tratamiento con Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado:

- 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.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO 2019-43261178-ATN-DERM#ANMAT
DNI 10.001.716


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



Tamiflu no es una vacuna de la gripe

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

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

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

Los siguientes medicamentos son particularmente importantes:

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

Embarazo y lactancia

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

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

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La actividad farmacológica y los eventos adversos informados hasta la fecha no indican que tal efecto sea probable.

3. CÓMO SE ADMINISTRA TAMIFLU

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Directora Técnica
LUIS ALBERTO TORREALBA
APODERADO 2019-43261178-APN-DERM#ANMAT
DNI 10.101.716



Dosis recomendadas

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

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

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

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

Adultos y adolescentes de 13 años de edad o mayores

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

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

Niños de 1 a 12 años de edad

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO DNI 10.411.716
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA RIVAS
ARN-DEPM#ANMAT
Directora Técnica



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

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

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

mg por kg = mg por cada kilogramo de peso corporal del niño.

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

Forma de administración

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

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

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

Si toma más Tamiflu del que debe

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

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

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

5
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA V. RIVAS
Farmacéutica Biotecnológica
IP-2019-4326178-APN-DEPM#ANMAT
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
CNI 10.661.716
Página 5 de 28



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.

Tratamiento y profilaxis de la gripe en niños de 1 año de edad o mayores

En niños de 1 año de edad o mayores, la RAM notificada más frecuentemente fue vómitos.

Tratamiento de la gripe en niños 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. No existen datos disponibles suficientes para niños con edad posconcepcional de menos de 36 semanas.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si experimenta cualquier reacción adversa no mencionada en este *Prospecto Información para el Paciente*, informe a su médico. Sin embargo,

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS VICENTE TORRES
APODERADO
DNI 10.801.270

INVESTIFARMA S.A.
VERIANA S. RIVAS
#ANMAT
Directora Técnica

2019-4326178-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 28



Tratamiento y profilaxis de la gripe en pacientes de edad avanzada

No hubo diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad de los pacientes de 65 años o más, que recibieron Tamiflu o placebo, en comparación con la población más joven (de hasta 65 años).

Tratamiento y profilaxis de la gripe en pacientes inmunocomprometidos

El perfil de seguridad de Tamiflu observado en un estudio para el tratamiento de la influenza y otro para la profilaxis, fue consistente con el observado en ensayos clínicos previos donde se administró Tamiflu para el tratamiento y/o profilaxis de la influenza en pacientes no inmunocomprometidos (pacientes sanos o "en riesgo" [es decir, pacientes con enfermedades respiratorias y/o comorbilidades cardíacas]).

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la comercialización de Tamiflu. Debido a que estos eventos se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia y/o establecer una relación causal con la exposición al Tamiflu.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad tales como reacciones alérgicas cutáneas que incluyen dermatitis, erupción cutánea, aparición de manchas rojas acompañadas de picazón intensa (eccema), urticaria, lesiones en la piel o en la boca con un centro rosado o rojizo rodeado de un anillo de un color pálido y de otro borde color rosado o rojizo (eritema multiforme), alergia, reacciones anafilácticas/anafilactoides, hinchazón (edema) facial, enfermedad rara y grave de la piel y las membranas mucosas (síndrome de Stevens-Johnson) y necrosis y el posterior desprendimiento de la piel (necrólisis epidérmica tóxica).

Trastornos hepato biliares

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.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.441.276
INVESTI FARMA S.A.
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica



Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Durante la administración de Tamiflu en pacientes con influenza, predominantemente en niños y adolescentes, se han notificado casos de convulsión y delirio (incluidos síntomas como nivel alterado de conciencia, confusión, comportamiento anormal, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas). En casos raros, estos eventos resultaron en lesiones accidentales. La contribución de Tamiflu a esos eventos es desconocida. Dichos eventos neuropsiquiátricos también se han notificado en pacientes con influenza que no tomaban 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.

Trastornos gastrointestinales

Se observaron hemorragias gastrointestinales después del uso de Tamiflu. En particular, se informó que la colitis hemorrágica disminuyó cuando el curso de la gripe disminuyó o se interrumpió el tratamiento con Tamiflu.

Alteraciones de laboratorio

Se han notificado enzimas hepáticas elevadas en pacientes con enfermedad pseudogripal que recibieron oseltamivir (véase *Trastornos hepatobiliares*).

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:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORREROLA
APODERADO
DNI 17.201.917.18
INVESTI FARMA S.A.
VIVIAN S. BIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
8
Página 8 de 28



5. CÓMO CONSERVAR TAMIFLU

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Las cápsulas de 30 mg, 45 mg y de 75 mg deben conservarse a temperatura inferior a 25°C.
- La formulación extemporánea en forma de suspensión oral preparada a partir de las cápsulas duras 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 30 mg cápsulas duras:

- El principio activo es oseltamivir. Cada cápsula dura contiene 30 mg de oseltamivir (equivalentes a 39,4 mg de fosfato de oseltamivir).
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, povidona K30, croscarmelosa sódica, talco y estearilfumarato sódico.

Qué contiene Tamiflu 45 mg cápsulas duras:

- El principio activo es oseltamivir. Cada cápsula dura contiene 45 mg de oseltamivir (equivalentes a 59,1 mg de fosfato de oseltamivir).
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, povidona K30, croscarmelosa sódica, talco y estearilfumarato sódico.

Qué contiene Tamiflu 75 mg cápsulas duras:

- El principio activo es oseltamivir. Cada cápsula dura contiene 75 mg de oseltamivir (equivalentes a 98,3 mg de fosfato de oseltamivir).
- Los demás componentes son: almidón pregelatinizado, povidona K30, croscarmelosa sódica, talco y estearilfumarato sódico.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

9

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

IF-2019-43261178-ARN-DERM#ANMAT
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

Página 9 de 28



Aspecto de Tamiflu y contenido del envase

- **Tamiflu 30 mg cápsulas duras:**

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

- **Tamiflu 45 mg cápsulas duras:**

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

- **Tamiflu 75 mg cápsulas duras:**

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

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

Fecha de última revisión: febrero 2019.

RI+EMA(T/131)+ANMAT(3^orcp y form extemp)+NOA(T2017-0288 y T2017-0289)+

CDS: 14.0C+15.0C.

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


INVESTIFARMA S.A.
VILIAM S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
y Tecnología
IF-2019-43261078-APN-DERM-ANMAT
LUIS ALBERTO TORTEROLA
ABONERADO
DNI 10.403.716
Página 10 de 28



Tamiflu® 30 mg cápsulas duras Preparación de Tamiflu líquido en casa

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

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

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

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

Preparación de Tamiflu líquido en casa

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

Niños de 1 hasta 12 años de edad

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

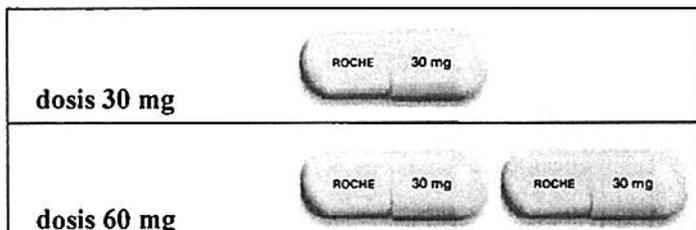

11
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
IF-2019-4326178-ARN-DERM#ANMAT
Directora Técnica
LUIS ALBERTO TOSTEROL
APODERADO
DNI 11.800.1716
Página 11 de 28



Paso 1: Comprobar la dosis correcta

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

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



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

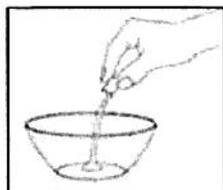
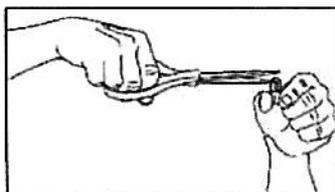
Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas
Hasta 15 kg	30 mg	1 cápsula
15 kg hasta 23 kg	45 mg	No utilizar cápsulas de 30 mg
23 kg hasta 40 kg	60 mg	2 cápsulas

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

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

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

[Handwritten signature]

12

INVESTIFARMA S.A.
WILIANA S. RIVAS
IP-2019-4326198-APN-DEPM#ANMAT
Directora Técnica
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

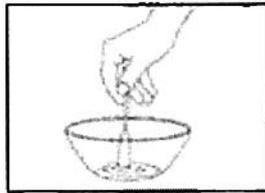


Paso 3: Endulzar el polvo y administrar la dosis

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

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

Agite bien la mezcla.



Administrar inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Lactantes menores de 1 año de edad

Para preparar una dosis única más pequeña, necesitará:

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

13

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

ANMAT FARMAS S.A.
VIVIANA S. RIVAS
DIRECCIÓN TÉCNICA

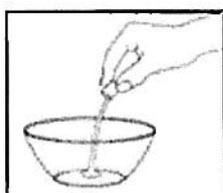
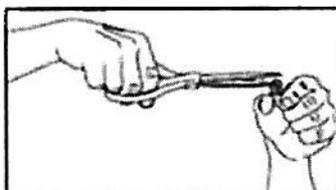
IF-2019-43261-78-APN-#ANMAT

Dirección Técnica

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

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

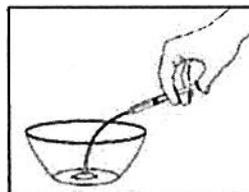
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la profilaxis de la gripe.



Paso 2: Añadir agua para diluir el medicamento

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

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.



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

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
CNI 10.800.716

INVESTIFARMA S.A.
YVIANNA S. RIVAS
IF-2019-43269178-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT
Directora Técnica

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

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

Paso 4: Preparar la mezcla líquida

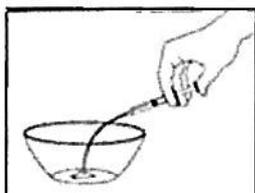
Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
 Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
 Prepárela cuidadosamente para que no se formen burbujas de aire.
 Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
 ABOGADO
 DNI 10.601.716

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 IF-2019-43261178-APN-DEMI-#ANMAT
 Directora Técnica



Paso 5: Endulzar y administrársela al niño

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

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

Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



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

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

Dele al niño algo para beber.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Fecha de última revisión: febrero 2019.

*RI+EMA(T/131)+ANMAT(3^orcp y form extemp)+NOA(T2017-0288 y T2017-0289)+
CDS: 14.0C+15.0C.*

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.504.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
IF-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

16

Tamiflu® 45 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu líquido en casa

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

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

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

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

Preparación de Tamiflu líquido en casa

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

Niños de 1 hasta 12 años de edad

Para preparar una dosis de 45 mg, necesitará:

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

17

LOS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.601.716

INVEST. FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Biotecnológica
Directora Técnica

IE-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT

Paso 1: Comprobar la dosis correcta

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

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



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

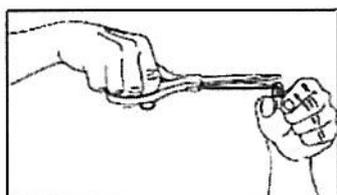
Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas
Hasta 15 kg	30 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg
15 kg hasta 23 kg	45 mg	1 cápsula
23 kg hasta 40 kg	60 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

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

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

18


 LUIS ALBERTO TORTEBOLA
 APODERADO
 DNI 10.201.7161F-2019-43261178-APN-
 INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica APN-
 Directora Técnica

Paso 3: Endulzar el polvo y administrar la dosis

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

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

Agite bien la mezcla.



Administrar inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Lactantes menores de 1 año de edad

Para preparar una dosis única más pequeña, necesitará:

- Una cápsula de Tamiflu de 45 mg.
- Unas tijeras afiladas.
- Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño).
- Un dispensador oral de dosis grande para medir el agua (un dispensador de 5 o 10 ml).
- Un dispensador oral de dosis pequeño que muestre medidas de 0,1 ml para administrar la dosis.
- Cucharita de 5 ml (cucharita de té).
- Agua.
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo de Tamiflu.

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
PODERADO
DNI 10.601.776

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Especialista en Farmacología
Directora Técnica

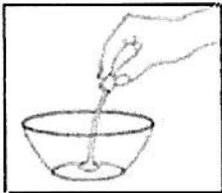
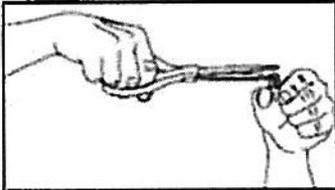
IF-2019-4326178-APN-DERM#ANMAT

19

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

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

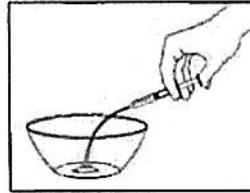
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la profilaxis de la gripe.



Paso 2: Añada agua para diluir el medicamento

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

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.



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

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ROBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.601.716

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

IF-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT

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

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

Paso 4: Preparar la mezcla líquida

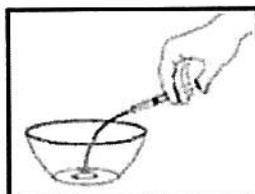
Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
 Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
 Prepárela cuidadosamente para que no se formen burbujas de aire.
 Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

21


 INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 APODERADO 194326108-APN-DEMA#ANMAT
 Directora Técnica
 DNI 10.601.716



Paso 5: Endulzar y administrársela al niño

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

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

Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



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

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

Dele al niño algo para beber.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Fecha de última revisión: febrero 2019.

*RI+EMA(T/131)+ANMAT(3°rcp y form extemp)+NOA(T2017-0288 y T2017-0289)+
CDS: 14.0C+15.0C.*

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEPOLA
APODERADO
DNI 10.551.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Directora Técnica

IF-2019-43261078-APN/DERM#ANMAT



Tamiflu® 75 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu líquido en casa

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

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

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

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

Preparación de Tamiflu líquido en casa

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

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

Para preparar una dosis de 75 mg, necesitará:

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

23

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
CNI 10.001.713

INVESTIFARMA S.A.
VIAJES Y VIAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

IF-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT

Paso 1: Comprobar la dosis correcta

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

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



dosis 75 mg

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

Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas
40 kg y más	75 mg	1 cápsula

Para niños que pesan menos de 40 kg

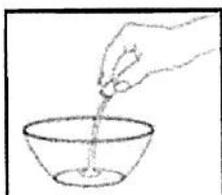
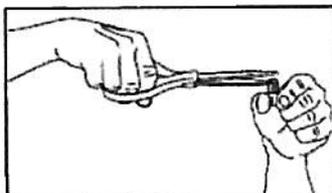
Si necesita preparar una dosis menor a 75 mg para niños que pesan menos de 40 kg, *véase a continuación.*

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

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

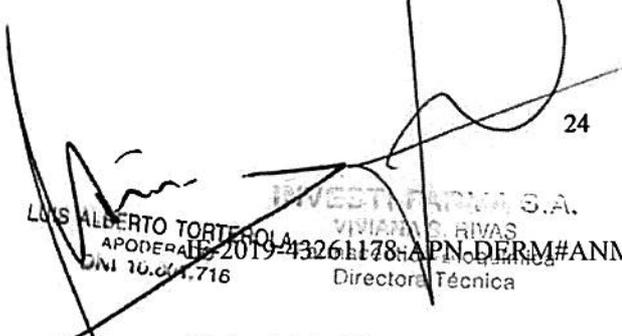
Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

24


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO 2019-43261178-APN-derm#ANMAT
 CMI 10.04.716
 INVEST. FARM. S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Directora Técnica



Paso 3: Endulzar el polvo y administrar la dosis

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

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

Agite bien la mezcla.



Administrar inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

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

Para preparar una dosis única más pequeña, necesitará:

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

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

25

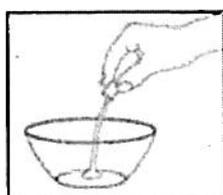
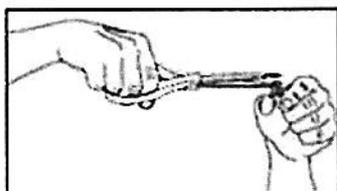
LUIS ALBERTO TORTELLA
APODERADO
DNI 10.601.716

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
APN- DERM#ANMAT
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

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

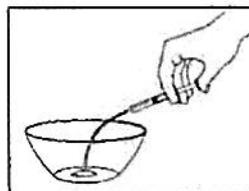
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la profilaxis de la gripe.



Paso 2: Añadir agua para diluir el medicamento

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

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.



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

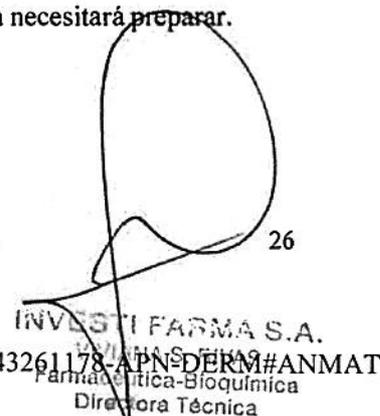
Paso 3: Elegir la cantidad correcta para el peso del niño

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

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

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.651.718-2019-43261178-APN/DERM#ANMAT


INVESTI FARMA S.A.
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

26

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

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

Paso 4: Preparar la mezcla líquida

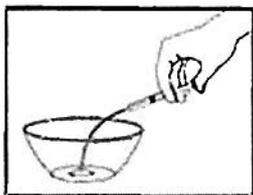
Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
 Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
 Prepárela cuidadosamente para que no se formen burbujas de aire.
 Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. ROJAS
 Farmacéutica y Química
 Directora Técnica



Paso 5: Endulzar y administrársela al niño

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

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

Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



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

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

Dele al niño algo para beber.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Fecha de última revisión: febrero 2019.

*RI+EMA(T/131)+ANMAT(3°rcp y form extemp)+NOA(T2017-0288 y T2017-0289)+
CDS: 14.0C+15.0C.*

Revisión febrero 2019: ORIGINAL.

28

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.601.1662019-43261178-APN-
INVESTIFARMA S.A.
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-43261178-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Mayo de 2019

Referencia: inf pacientes 3495-17-5

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.10 15:50:13 -0300

Analia Claudia Sabbatini
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
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.10 15:50:14 -0300