



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6 6 9 2**

BUENOS AIRES, 0 1 NOV 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016226-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA OSELTAMIVIR 75mg; aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

5



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

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

DISPOSICIÓN Nº **6 6 9 2**

Que a fojas 268 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA OSELTAMIVIR 75mg; aprobada por Certificado Nº 48.299 y Disposición Nº 6579/99, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 3 a 34, 35 a 66 y 67 a 98.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6579/99 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 34 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Handwritten signature



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

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

DISPOSICIÓN Nº **6 6 9 2**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.299 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016226-10-4

DISPOSICION Nº **6 6 9 2**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6.692**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAMIFLU / FOSFATO DE OSELTAMIVIR,

Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA OSELTAMIVIR 75mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4083/10.-	Prospectos de fs. 3 a 34, 35 a 66 y 67 a 98, corresponde desglosar de fs. 3 a 34.-

5,

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 48.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**01 NOV 2010**.....del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-016226-10-4

DISPOSICIÓN N° **6692**


D. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js



6692



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

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

Antiviral

Expendio bajo receta
Industria Suiza

Cápsulas duras 30 mg, 45 mg y 75 mg.
Polvo para suspensión oral 12 mg/ml.

Composición

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

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

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

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

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

Acción terapéutica

Antiviral.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Indicaciones

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno o más años de edad que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el período de dos días después de la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

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


Profilaxis de la gripe


- Profilaxis post-exposición en personas de uno o más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la 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 uno o más años de edad.
- Tamiflu está indicado en la profilaxis de la gripe post-exposición en niños menores de 12 meses de edad durante un brote pandémico (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

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

El empleo de antivirales para el tratamiento y profilaxis de la gripe debe determinarse sobre la base de 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*).

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 19.139.067
 FARMACÉUTICA

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral.

Código ATC: J05AH02

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

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

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

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

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral

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

Tabla 1.

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 15.330.789

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



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

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

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

Tratamiento de la infección gripal

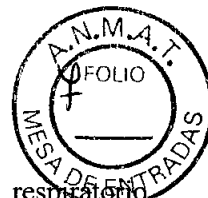
Oseltamivir es únicamente efectivo frente a la enfermedad causada por el virus influenza. Por lo tanto, los análisis estadísticos se presentan solamente para sujetos infectados por el virus influenza. En la población por intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó sujetos tanto positivos como negativos para el virus influenza, la eficacia primaria se redujo en forma proporcional al número de individuos negativos para el virus influenza. Globalmente, en la población tratada, se confirmó la infección gripal en el 67% (rango de 46% a 74%) de los pacientes reclutados en los ensayos. De los pacientes ancianos, el 64% fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, el 62% fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos Fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el período en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.334.789

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

6692



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

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

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

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

Se completó un segundo ensayo en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, de los cuales el 53,6% fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración promedio de la enfermedad no se redujo 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.

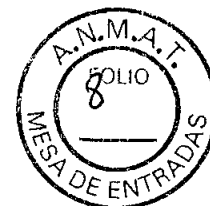
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tamiflu en uno o más grupos de la población pediátrica en gripe (véase Posología y formas de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

6692



Profilaxis de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la profilaxis de la enfermedad gripal adquirida naturalmente fue demostrada en un ensayo de profilaxis post-exposición 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 previsible, varía dentro de una misma región y de una a otra estación, por lo tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Profilaxis postexposición: En un ensayo en contactos (12,6% vacunados contra la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez por día se inició dentro de los dos días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. El diagnóstico de gripe se confirmó en 163 de los 377 casos manifiestos. Oseltamivir disminuyó significativamente la incidencia de la enfermedad gripal clínica en las personas que se hallaban en contacto 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 sujetos para tratar (NNT) en las personas en contacto con casos reales de gripe era de 10 (IC 95%: 9-12), frente a 16 (IC 95%: 15-19) en el total de la población por intención de tratar (ITT), independientemente del estado de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de profilaxis postexposición 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 los casos 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 7% (10/135) en el grupo que recibió profilaxis (reducción del 62,7% [IC 95%: 26,0-81,2; $p = 0,0042$]). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, hubo una reducción de la incidencia de gripe de un 26% (23/89) en el grupo que no recibió profilaxis a un 11% (9/84) en el grupo que recibió profilaxis (reducción del 58,5% [IC 95%: 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.336.789

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

6692



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

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunocomprometidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 sujetos inmunocomprometidos (388 sujetos con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 sujetos con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], ningún sujeto 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 grupo de oseltamivir (IC 95%: -2,3% - 4,1%; p = 0,772).

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (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 niveles máximos al cabo de 2 a 3 horas de su administración y superan sustancialmente los niveles correspondientes al profármaco (> 20 veces).

Como mínimo, el 75% de una dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5% de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de oseltamivir carboxilato 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, oseltamivir carboxilato 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 estudios, 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



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

Metabolismo

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

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90%) mediante su conversión en carboxilato de oseltamivir que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de carboxilato de oseltamivir disminuyen con una vida media de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente (>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 para poblaciones especiales

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*.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Ancianos

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35% mayor en los ancianos (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 los ancianos fueron similares a los registrados en los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y tolerabilidad de este medicamento, no es necesario ajustar la dosis tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la gripe en los pacientes ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto) (véase *Posología y formas de administración*).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Niños

Niños de 1 y más años de edad: La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en niños con edades de 1 a 16 años. La farmacocinética a dosis múltiples se estudió en un pequeño número de niños de 3 a 12 años que participaron en un ensayo de eficacia clínica. Los niños más jóvenes eliminaron tanto el profármaco como su metabolito activo más rápidamente que los adultos, dando como resultado una exposición menor para una misma dosis mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg y dosis únicas de 30mg y 45 mg, administradas a niños según las recomendaciones posológicas, se alcanzan exposiciones a carboxilato de oseltamivir comparables a las obtenidas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños mayores de 12 años de edad son similares a los obtenidos en adultos.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se llevaron a cabo estudios 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 excretan 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

6692



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 mostraron eritema tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación ocular reversible de los ojos 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. Estos efectos se observaron con dosis de 657 mg/kg y mayores. No se observaron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto).

Posología y formas de administración

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

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

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

Tratamiento de la gripe

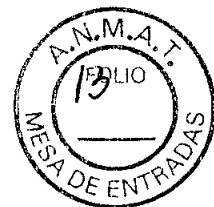
El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

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

Se recomienda la siguiente posología en función del peso para niños de 1 o más años de edad:

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

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



6692

Tabla 2.

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

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

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

Tabla 3.

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

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

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

LUIS A. CRÉSTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

Estas recomendaciones posológicas en función de la edad no están dirigidas a niños prematuros (aquellos con una edad postmenstrual inferior a 37 semanas). No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Profilaxis de la gripe

Profilaxis postexposición

- *Para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos:* La dosis recomendada para la profilaxis de la gripe tras un contacto directo con una persona infectada es de 75 mg de oseltamivir, una vez por día, durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.
- *Para niños de 1 a 12 años de edad:* Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y de 45 mg y suspensión oral.

La posología recomendada para Tamiflu para la profilaxis post-exposición es:

Tabla 4.

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días
≤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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

6692



Tabla 5

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

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

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

Estas recomendaciones posológicas en función de la edad no están dirigidas a niños prematuros (aquellos con una edad postmenstrual inferior a 37 semanas). No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

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.

Formulación extemporánea

Cuando la suspensión oral de Tamiflu no esté disponible

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

Preparación farmacéutica

➤ *Adultos y niños mayores de 1 año que no pueden tragar cápsulas enteras*

Este procedimiento describe la preparación de una solución de 15 g/ml que proporcionará suficiente medicación a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.º 10.000.760

ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.º 18.139.067
FARMACÉUTICA

6692



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

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

Peso corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml)
de 10 a 15 kg	30 ml
> 15 a 23 kg	40 ml
> 23 a 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

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

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

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

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

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

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



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

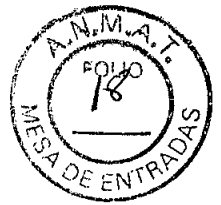


Tabla 8. Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión a partir de cápsulas de Tamiflu para niños de un año o mayores.

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

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

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

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

➤ *Niños menores de 1 año de edad*

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

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

Peso corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml)
≤7 kg	30 ml
> 7 hasta 12 kg	45 ml

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


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


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

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

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

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


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



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

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

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

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.784

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.L.: 118.139.067
FARMACÉUTICA

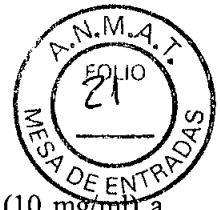


Tabla 12. Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión (10 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu para niños de uno a doce meses de edad.

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

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

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.789

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

Preparación en casa

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Tabla 13.

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

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



LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

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

Tabla 14.

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

Ancianos

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

Niños

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

Pacientes inmunocomprometidos

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

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

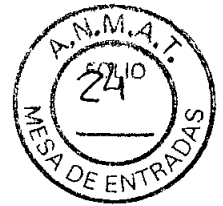
Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza.

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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.346.789

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

6692



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

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

Actualmente no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación posológica en niños prematuros (<37 semanas de edad postmenstrual*).

*Tiempo entre el primer día del último período menstrual normal y el día que se realiza la evaluación, edad gestacional más edad postnatal.

Con la administración de Tamiflu en pacientes con gripe por el virus influenza, predominantemente en los niños y adolescentes, se han informado convulsiones y algunos eventos adversos neuropsiquiátricos como delirios. En algunos casos aislados, estos episodios provocaron lesiones accidentales. Aún se desconoce la contribución de Tamiflu a estos episodios y también han sido comunicados en los pacientes con gripe que no habían sido tratados con Tamiflu. En tres estudios epidemiológicos independientes de gran envergadura, se confirmó que los pacientes infectados por el virus de la influenza y tratados con Tamiflu no se encuentran expuestos a un mayor riesgo de desarrollar reacciones de tipo neuropsiquiátrico en comparación con los pacientes infectados que no reciben agentes antivirales (*véase Reacciones adversas*).

Es necesario monitorear con atención especialmente a los niños y adolescentes, a los efectos de detectar eventuales signos de conductas anormales.

Cada frasco con 30 gramos de Tamiflu en polvo para la suspensión oral contiene 25,713 gramos de sorbitol. Una dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces por día aporta 2,6 gramos de sorbitol. En el caso de los sujetos con intolerancia hereditaria a la fructosa, este nivel supera el límite diario máximo recomendado para la ingesta de sorbitol (*véase Posología y formas de administración, Formulación extemporánea*).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

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

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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.366.789

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

6692



Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de profilaxis y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (véanse *Posología y formas de administración*; y *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y utilizar máquinas

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

Embarazo y lactancia

Embarazo Categoría B

En los estudios sobre la reproducción realizados en ratas y conejos, no se observaron efectos teratogénicos ni sobre la fertilidad. Se han llevado a cabo estudios sobre toxicidad reproductiva en ratas. Con la administración de todas las dosis de oseltamivir investigadas, no se observó ningún tipo de efecto sobre la fertilidad. La exposición fetal en ratas y conejos fue de aproximadamente 15-20% de la exposición observada en las madres.

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

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 en período de lactancia.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.366.789

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

Reacciones adversas

Estudios clínicos


El perfil de seguridad global de Tamiflu se basa en los datos obtenidos a partir de los estudios realizados en 2647 pacientes adultos y adolescentes con gripe por el virus influenza y en los resultados observados en 1945 pacientes adultos y adolescentes y 148 pacientes pediátricos que recibieron Tamiflu como profilaxis. En los estudios realizados sobre el tratamiento en sujetos adultos y adolescentes, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y cefalea. La mayoría de estos eventos adversos fueron informados en una única ocasión, se presentaron durante el primer o segundo día del tratamiento y se resolvieron espontáneamente al cabo de 1-2 días. En los estudios clínicos realizados sobre la profilaxis en sujetos adultos y adolescentes, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, cefalea y malestar general. En los niños, el evento adverso informado más comúnmente fue el vómito. En la mayoría de los pacientes, estos eventos no llevaron a la suspensión de Tamiflu.

Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

En la Tabla 15, se indican los eventos adversos observados con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) en los estudios clínicos realizados sobre la profilaxis y el tratamiento en sujetos adultos y adolescentes, con la administración de las dosis recomendadas (75 mg, dos veces por día, durante 5 días, para el tratamiento y 75 mg, una vez al día, durante hasta 6 semanas, para la profilaxis) y cuya incidencia fuese al menos 1% superior con Tamiflu en comparación con la administración de placebo.

La población de sujetos incluidos en los estudios clínicos sobre el tratamiento de la gripe incluyó a sujetos adultos y adolescentes sanos desde cualquier otro criterio y a pacientes que se encontraban "en riesgo" (pacientes expuestos a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con la gripe, tales como, por ejemplo, las personas de edad avanzada y los pacientes con enfermedad respiratoria o cardíaca crónica). Por lo general, el perfil de seguridad en los pacientes "en riesgo" fue cualitativamente similar al de los adultos y adolescentes sanos desde cualquier otro criterio.

El perfil de seguridad informado en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu para la profilaxis (75 mg, una vez al día, durante hasta 6 semanas) fue cualitativamente similar al observado en los estudios clínicos sobre el tratamiento (Tabla 15) a pesar de la administración del fármaco durante un período más prolongado en los estudios sobre la profilaxis.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


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

Tabla 15. Porcentaje de pacientes con reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes en el grupo oseltamivir, en estudios que investigaban Tamiflu para el tratamiento ó la profilaxis de influenza (diferencia con placebo $\geq 1\%$).

Clasificación por órganos y sistemas	Estudios Clínicos				Categoría de la Frecuencia ^A
	Sobre Tratamiento		Sobre Profilaxis		
EA	Oseltamivir 75 mg b.i.d. n = 2647	Placebo n = 1977	Oseltamivir 75 mg o.d. n = 1945	Placebo n = 1588	
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy Común
Vómitos	8%	3%	2%	1%	Común
<i>Trastornos Neurológicos y del sistema nervioso central</i>					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy Común
<i>Trastornos Generales</i>					
Malestar general	$\leq 1\%$	$\leq 1\%$	4%	3%	Común

^A: La categoría de la frecuencia solamente se comunica para el grupo tratado con oseltamivir. A continuación figuran las designaciones estándar utilizadas para describir cada una de estas categorías de frecuencia: Muy comunes ($\geq 1/10$); Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

A continuación se indican los eventos adversos informados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios clínicos realizados sobre el tratamiento (n = 2647) y en los estudios clínicos sobre la profilaxis (n = 1945) pero que, sin embargo, se presentaron con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con placebo, o aquellos casos en que la diferencia entre el grupo que recibió oseltamivir y el que recibió placebo fuese $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: diarrea (6% vs 7%); dolor abdominal (incluyendo dolor en abdomen superior 2% vs 3%).

Grupo de Profilaxis: diarrea (3% vs 4%), dolor en abdomen superior 2% vs 2%); dispepsia (1% vs 1%).

Infecciones e infestaciones (Tamiflu vs placebo):

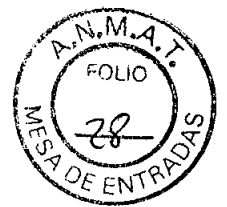
Grupo de Tratamiento: bronquitis (3% vs 4%); sinusitis (1% vs 1%); herpes simple (1% vs 1%).

Grupo de Profilaxis nasofaringitis (4% vs 4%); infecciones de las vías respiratorias superiores (3% vs 3%); gripe (2% vs 3%).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 12.336.788

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

6692



Trastornos del organismo en general (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: mareos (incluyendo vértigo) (2% vs 3%).

Grupo de Profilaxis: fatiga (7% vs 7%); pirexia (2% vs 2%), enfermedad pseudo-gripal (1% vs 2%), mareos (1% vs 1%), dolor en las extremidades (1% vs <1%).

Trastornos neurológicos y del sistema nervioso central (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: insomnio (1% vs <1%).

Grupo de Profilaxis: insomnio (1% vs <1%).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: tos (2% vs 2%); congestión nasal (1% vs 1%).

Grupo de Profilaxis: congestión nasal (7% vs 7%); dolor de garganta (5% vs 5%); tos (5% vs 6%); rinorrea (1% vs 1%).

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Profilaxis: dolor de espalda (2% vs 3%); artralgia (1% vs 2%); mialgia (1% vs 1%).

Trastornos del aparato reproductivo y de las mamas (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Profilaxis: dismenorrea (3% vs 3%).

Tratamiento y profilaxis de la gripe en las personas de edad avanzada

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en el perfil de seguridad correspondiente a los 942 sujetos de edad avanzada que recibieron Tamiflu o placebo en comparación con la población de menor edad (hasta 65 años de edad).

Profilaxis de la gripe en personas inmunocomprometidas

En un estudio clínico sobre la profilaxis de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos con compromiso inmunológico – que incluyó a 18 niños de 1 a 12 años de edad - el perfil de seguridad en los 238 sujetos que recibieron Tamiflu fue coincidente con el que se había observado durante los estudios clínicos realizados anteriormente sobre la profilaxis con Tamiflu.

Tratamiento y profilaxis de la gripe en los niños

Un total de 1480 niños (incluyendo a 698 niños que eran sanos desde cualquier otro punto de vista, cuyas edades oscilaban entre 1 y 12 años) y niños asmáticos de 6 a 12 años de edad) participaron en los estudios clínicos realizados con la administración de oseltamivir para el tratamiento de la gripe causado por el virus influenza. Un total de 858 niños recibieron el tratamiento con oseltamivir suspensión.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

El evento adverso observado en $\geq 1\%$ de los niños de 1 a 12 años de edad que recibieron oseltamivir, en los estudios clínicos realizados sobre el tratamiento de la gripe contagiada naturalmente ($n = 858$), y cuya incidencia fuese por lo menos 1% superior en el grupo tratado con Tamiflu en comparación con el grupo que recibió placebo ($n = 622$) fue vómitos (16% con oseltamivir vs 8% con placebo). Entre los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día, en un estudio sobre la profilaxis post-exposición en los hogares ($n = 99$), y en un estudio separado de 6 semanas de duración sobre la profilaxis pediátrica ($n = 49$), el evento adverso observado con mayor frecuencia fue vómitos (8% con oseltamivir vs 2% en el grupo que no recibió la profilaxis). En estos estudios clínicos, Tamiflu fue bien tolerado y los eventos adversos observados fueron consistentes con aquellos que se habían informado anteriormente en los estudios clínicos sobre el tratamiento pediátrico con el fármaco.

A continuación se indican aquellos eventos adversos que fueron informados en $\geq 1\%$ de los niños que recibieron oseltamivir en los estudios sobre el tratamiento ($nN = 858$) o bien $\geq 5\%$ de los niños en los estudios sobre la profilaxis ($n = 148$) pero que, no obstante, ocurrieron con una mayor frecuencia en los niños que no recibieron la profilaxis o que recibieron placebo, o en los casos en que la diferencia entre el grupo que recibió oseltamivir y el grupo que recibió placebo o que no recibió ninguna profilaxis fuese $< 1\%$:

Trastornos gastrointestinales (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: diarrea (9% vs 9%); náuseas (4% vs 4%); dolor abdominal (incluyendo dolor en abdomen superior 3% vs 3%).

Infecciones e infestaciones (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: otitis media (5% vs 8%); bronquitis (2% vs 3%); neumonía (1% vs 3%); sinusitis (1% vs 2%).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: asma (incluyendo el asma agravado) (3% vs 4%); epistaxis (2% vs 2%).

Grupo de Profilaxis: tos (12% vs 26%); congestión nasal (11% vs 20%).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y alérgica) (1% vs 2%).

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: dolor de oído (1% vs $< 1\%$).

Trastornos oculares (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, secreción ocular y dolor ocular) (1% vs $< 1\%$).

A continuación se indican otros eventos adversos informados a partir de los estudios sobre el tratamiento pediátrico que anteriormente habían reunido los criterios necesarios para su inclusión en el párrafo precedente pero que, no obstante, en las bases de datos sobre los resultados de mayor envergadura dejaron de cumplir con los criterios para su inclusión en las secciones anteriores:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: linfadenopatía ($< 1\%$ vs 1%).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu vs placebo):

Grupo de Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% vs 1%).

Información adicional en poblaciones especiales

Niños menores de un año de edad

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

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

A continuación se enumeran los eventos adversos identificados durante el uso poscomercialización de Tamiflu. Teniendo en cuenta que estos episodios son comunicados en forma voluntaria a partir de una población cuya dimensión se desconoce, no es posible estimar en forma precisa su frecuencia ni establecer su relación causal con la exposición a Tamiflu.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

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

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

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Deterioro visual.

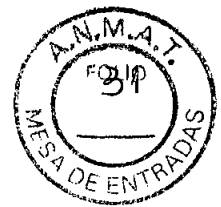
Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Arritmia cardíaca.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

6692



Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad, tales como las reacciones alérgicas de la piel, incluyendo dermatitis, rash o erupciones cutáneas, eccema, urticaria, eritema multiforme, alergia, reacciones anafilácticas / anafilactoides, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Anomalías en los parámetros de laboratorio

Se han informado aumentos en los niveles de las enzimas hepáticas observados en los pacientes con enfermedad de tipo gripal tratados con oseltamivir (véase Datos adicionales procedentes de la vigilancia poscomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves).

Interacciones

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

Oseltamivir fosfato es convertido extensamente en el componente activo por las esterasas, localizadas principalmente en el hígado. No se ha informado ampliamente en la literatura disponible la ocurrencia 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 sugiere ninguna probabilidad significativa de interacciones por desplazamiento farmacológico.

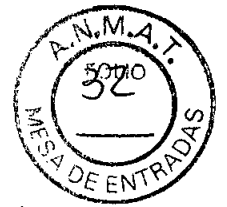
Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir fosfato ni su metabolito activo constituyen un buen sustrato para las oxidasas de función mixta del sistema del citocromo P450 o para las glucuroniltransferasas (véase Características farmacológicas - Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.L. 12.336.788

ANDREA R. MARGALEC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.L. 18.139.067
FARMACÉUTICA

6692



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.

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

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.

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, o amantadina.

En los estudios clínicos de Fase III sobre el tratamiento y la profilaxis, Tamiflu ha sido administrado con fármacos usados comúnmente, tales como los inhibidores de la ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), antibióticos (penicilina, cefalosporina, azitromicina, eritromicina y doxociclina), agentes bloqueadores de los receptores H2 (ranitidina, cimetidina), agentes betabloqueantes (propranolol, xantinas (teofilina), agentes simpaticomiméticos (pseudofedrina), 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.

Sobredosificación

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

Exceptuando las reacciones de náuseas y/o vómitos, se ha tolerado bien la administración de dosis únicas de hasta 1000 mg 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, Tel. 4962-6666/2247; Hospital Alejandro G. Posadas: Tel. 4658-7777 y 4654-6648.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Conservación

Cápsulas

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

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

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

Polvo para suspensión oral

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Solución reconstituida

- *Condiciones de conservación a temperatura ambiente:* Es de 10 días cuando se conserva a temperatura inferior a 25° C.

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

Naturaleza y contenido del envase

Polvo para suspensión oral

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

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

Reconstitución de la suspensión oral lista para su uso

1. Sacudir suavemente el frasco cerrado, varias veces, para dispersar el polvo.
2. Medir 52 ml de agua llenando el vaso graduado hasta el nivel indicado (vaso incluido en el estuche).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

6692



3. Añadir los 52 ml de agua potable dentro del frasco, volver a tapar el frasco y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
4. Retirar el tapón de seguridad y fijar el adaptador en el cuello del frasco.
5. Volver a cerrar con firmeza el frasco con el tapón de seguridad. Ahora el adaptador se encuentra en su lugar, así como también el tapón de seguridad para niños.

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

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

Agitar bien el frasco antes de cada uso.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

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

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

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

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

Tamiflú Cápsulas (75 mg)

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

Tamiflú Cápsulas y Tamiflu Suspensión Oral

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

CDS 9.0S + O.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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