



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-48343549-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-48343549-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. representante en la Argentina de ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, solicita autorización para importar la nueva concentración de FOSFATO DE OSELTAMIVIR 7,88 mg/ml equivalente a OSELTAMIVIR 6 mg / ml, en la forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, para la especialidad medicinal denominada TAMIFLU, inscripto bajo el Certificado N° 48.299.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A. representante en la Argentina de ROCHE INTERNATIONAL LIMITED a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de FOSFATO DE OSELTAMIVIR 7,88 mg/ml equivalente a OSELTAMIVIR 6 mg / ml, en la forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, siendo la fórmula cualicuantitativa: FOSFATO DE OSELTAMIVIR 7,88 mg/ml equivalente a OSELTAMIVIR 6 mg / ml, Sorbitol 171.42 mg, Dióxido de titanio 3,0 mg, Benzoato de sodio 0,5 mg, Goma Xantano 3,0 mg, Citrato de monosodio 11,0 mg, Sacarina sódica 0,2 mg, Aroma de Tutti Frutti Permaseal PHS-1420000 3,0 mg; que será importada de ALEMANIA, siendo el establecimiento elaborador: Rottendorf Pharma GmbH Ostfelder Strasse 51-61 59320 Ennigerloh - Alemania; establecimiento acondicionador secundario: F. Hoffmann-La Roche AG Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Suiza. GP Grenzach Produktions GmbH Emil – Barell – Strasse 7 79639 Grenzach – Wyhlen, Alemania.

ARTICULO 2°.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva concentración: FOSFATO DE OSELTAMIVIR 7,88 mg/ml equivalente a OSELTAMIVIR 6 mg / ml, en la forma farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL, en las presentaciones de contenido por unidad de venta: 1 frasco + 1 adaptador del frasco de plástico (polietileno de baja densidad) + 1 dispensador oral de plástico de 3 ml (0,1 ml de graduación) + dispensador oral de plástico de 10 ml (0,5 ml de graduación) (cilindro y émbolo: polipropileno, anillo de sellado a base de silicona) + 1 vaso medidor de plástico para su reconstitución (polipropileno) y siendo su envase primario: Frasco de vidrio ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de polipropileno de seguridad a prueba de niños, parte exterior: polietileno; parte inferior: polipropileno; revestimiento: polietileno).

ARTICULO 3°.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizadas por el Artículo 1° será de Venta Bajo Receta, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Conservar a temperatura inferior a 30° C. La formulación extemporánea en forma de suspensión oral preparada a partir del polvo para solución oral tiene una validez de 10 días conservada a temperatura inferior a 25° C y de 17 días a temperatura entre 2° C y 8° C.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de prospectos obrante en el documento IF-2019-75891933-APN-DERM#ANMAT; rótulos obrantes en los documentos IF-2019-75891510-APN-DERM#ANMAT, IF-2019-75891055-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2019-75892296-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N° 48.299, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Inscríbese la nueva concentración autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-48343549-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.10.11 10:07:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2019.10.11 10:07:21 -03:00

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

**Tamiflu®
Oseltamivir
Roche**

Polvo para suspensión oral 6 mg/ml.

Industria alemana
Expendio bajo receta

Composición

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

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

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico; inhibidor de la neuraminidasa.

Indicaciones

Tratamiento de la gripe

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

Profilaxis de la gripe

- Profilaxis posexposición en personas de 1 año o mayores después del contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.



 LUIS ALBERTO TORTEROLA

 APODERADO

 DNI 10.801.718

 INVESTIFARMA S.A.

 VIVIANA S. RIVAS

 Farmacéutica-Bioquímica

 Directora General

 IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

- 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 farmacodinámicas*).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: J05AH02.

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

Propiedades farmacodinámicas

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

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

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

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Directora Técnica

Estudios clínicos

Tratamiento de la infección gripal

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

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

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

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en aquéllos con enfermedad 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 ($p = 0,5976$).

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA/ANMAT

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. IVAS
Directora Técnica

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 (FEV_1) había aumentado en un 10,8% en el grupo tratado con oseltamivir, comparado con el 4,7% en el grupo placebo ($p = 0,0148$) en esta población.

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

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

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716


 INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Directora Técnica

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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.

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 ≤ 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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Directora Técnica

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).

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; $p = 0,772$).

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716


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

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.

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 sujetos inmunocomprometidos.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

7
INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Virapara Técnica
IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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 neuronaminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico. Desde 2007 se ha detectado en forma esporádica la resistencia que se da en forma natural asociada con la mutación H275Y en las cepas estacionales H1N1. La susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente. En 2008, la mutación H275Y se encontró en más del 99% de las cepas aisladas del virus de la gripe H1N1 que circuló en Europa. Del virus H1N1 2009 (gripe porcina) prácticamente todas las cepas eran susceptibles al oseltamivir, con sólo informes esporádicos de resistencia en relación con regímenes de tratamiento y de profilaxis.

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 los niveles correspondientes al profármaco (> 20 veces). Como mínimo, el 75% de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Distribución

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

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN/DGA/ANMAT
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

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

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 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.

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

9

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 30mg 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*).

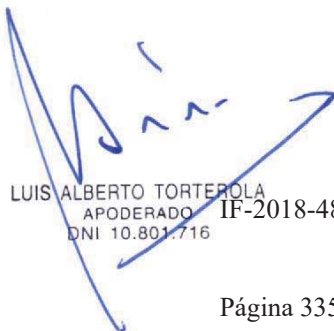
Pacientes con insuficiencia renal

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 reducir la dosis a 30 mg de Tamiflu, una vez por día, durante 5 días. En los pacientes sometidos a hemodiálisis de rutina una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu se puede administrar antes del inicio de la diálisis, si los síntomas de la gripe se desarrollan durante las 48 horas entre sesiones de diálisis. Para mantener las concentraciones plasmáticas a un nivel terapéutico, una dosis de 30 mg debe ser administrada después de cada sesión de hemodiálisis.

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

10

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

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 IC95%) y a nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus de la gripe. Además, existe evidencia de estudios observacionales que muestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por consiguiente, no se recomiendan ajustes de dosis para el tratamiento o profilaxis de la gripe en mujeres embarazadas (*véase Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

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

IF-2018-48667890-ABN-DGA#ANMAT

11

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

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

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

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

12




LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
 Directora Técnica

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 polvo para suspensión oral 6 mg/ml y cápsulas de 30 mg, y 45 mg y 75 mg.

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNT 10.801.716


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

13

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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	Cantidad de suspensión oral a administrar
10 kg a 15 kg	30 mg dos veces por día	5 ml dos veces por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces por día	7,5 ml dos veces por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces por día	10 ml dos veces por día
> 40 kg	75 mg dos veces por día	12,5 ml 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.

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

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	Cantidad de suspensión oral a administrar
10 kg a 15 kg	30 mg una vez por día	5 ml una vez por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez por día	7,5 ml una vez por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez por día	10 ml una vez por día
> 40 kg	75 mg una vez por día	12,5 ml una vez por día

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

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716


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

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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 los datos de farmacocinética y seguridad que indican que con esa dosis en lactantes de 0 a 12 meses de edad se obtienen concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que pueden ser clínicamente eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

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

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

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

* 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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

15


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716 IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

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 diaria de tratamiento es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas* para la simulación de la exposición).

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

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

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

* 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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.




 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
 DNI 10.801.716

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

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

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

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.

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 julio 2018: ORIGINAL.



 LUIS ALBERTO TORTEROLA

 APODERADO

 DNI 10.801.716



 INVEST. FARMA S.A.

 VISTANA S. RIVAS

 IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

 Directora Técnica

Formas de administración

Vía oral.

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

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

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

Preparación de la suspensión oral:

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

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

Contraindicaciones

Tamiflu está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias

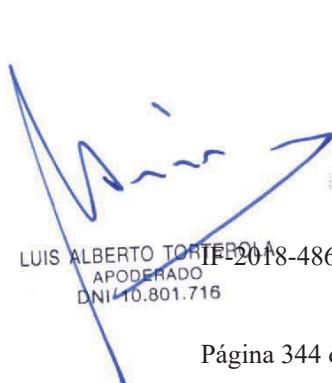
Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en ninguna enfermedad causada por agentes distintos de los virus de influenza tipo A y B (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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 sólo se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y profilaxis de la gripe cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

19



 INVESTITARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 LUIS ALBERTO TORTEBOLA
 APODERADO
 DNI 40.801.716
 IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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.

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 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*).

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

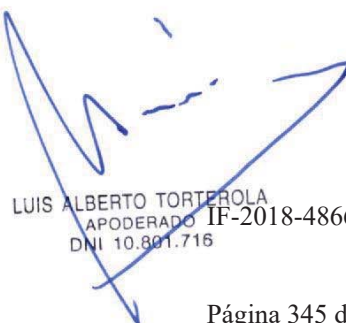
Para los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
 DNI 10.801.716


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

262

Tamiflu contiene fructosa

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

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Directora Técnica

IF-2018-48667890-LAPN-EDCA#ANMAT

Lactancia

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

Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

22



 LUIS ALBERTO TORTEROLA INVESTIFARMA S.A.

 APODERADO VIVIANA S. RIVAS

 DNI 10.801.414 H-2018-48667890-APN-EDGA#ANMAT

 Directora Técnica

Amoxicilina

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

Eliminación renal

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

Información adicional

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

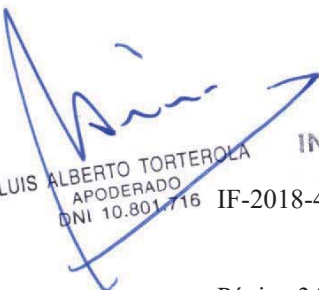
Reacciones adversas

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


23



 LUIS ALBERTO TORTEROLA

 APODERADO

 DNI 10.801.716



 INVESTIFARMA S.A.

 VIVIANA S. RIVAS

 Farmacéutica Bioquímica

 Directora Técnica

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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.

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

Tabla 10. 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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

24


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.175
 INVESTIFARMA S.A.
 WIVIAN S. RIVAS
 Farmaceutica-Bioquímica
 Directora Técnica
 IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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.

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*.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

25

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica

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.

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

26




LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716

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

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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”**

Sobredosificación

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

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

Se desconoce el antídoto específico.

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).

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

27

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

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

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

Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaño de envase, 1 frasco.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Polvo para suspensión oral envase con 13 g

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica

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


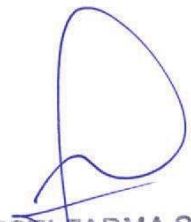
Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

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

Fecha de la última revisión: Julio 2018.

NDF/S(6 mg/ml [NI2010-47])+EI(Ped [2013-0008])+RI+EMA(T/0131)+ANMAT (C004/13,Shpe,2°rcp expediente 1-47-3495-17-5[Tamiflu 30, 45 y 75 mg cápsulas duras])+CDS: 10.0C a 15.0C.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.895.716

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

IF-2018-48667890-APN-DGA/ANMAT

29



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-48343549- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. TAMIFLU (hoja 326-354).

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 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: 2019.08.23 13:44:42 -03'00'

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: 2019.08.23 13:44:45 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES
Envase primario

Frasco con 13 g de polvo para suspensión oral:

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

6 mg/ml
Polvo para suspensión oral

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Revisión julio 2018: ORIGINAL.



INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica 1

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-48343549- -APN-DGA#ANMAT ROTULO ENVASE PRIMARIO prod. TAMIFLU
(hoja 278).

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 13:43:54 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 13:43:54 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES
Envase secundario

Frasco con 13 g de polvo para suspensión oral:

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

Industria Alemana
Expendio bajo receta

6 mg/ml
Polvo para suspensión oral

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

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

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: oral.

Forma farmacéutica: polvo para suspensión oral.


Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODIP 2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
DNI 10.801.716

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

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

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

Fecha de la última revisión: Julio 2018.

*NDF/S(6 mg/ml [NI2010-47])+EI(Ped [2013-0008])+RI+EMA(T/0131)+
ANMAT (C004/13,Shpe,2°rcp expediente 1-47-3495-17-5[Tamiflu 30, 45 y 75 mg cápsulas
duras])+CDS: 10.0C a 15.0C.*

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

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

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-48343549- -APN-DGA#ANMAT ROTULO ENVASE SECUNDARIO prod.
TAMIFLU (hoja 279-280)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 13:43:00 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 13:43:01 -03'00'

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

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

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta cualquier reacción adversa mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la Información para el Paciente


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

1. QUÉ ES TAMIFLU Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Tamiflu se utiliza en adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) para el tratamiento de **la gripe (influenza)**. Puede ser empleado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está presente en la población.
- Tamiflu puede prescribirse también a adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 año de edad para **prevenir la gripe** caso por caso, por ejemplo, si usted ha estado en contacto con alguien que tiene esta afección.
- Tamiflu puede prescribirse a adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) como **tratamiento preventivo** en circunstancias excepcionales, por ejemplo, si hay una epidemia global de gripe (una *pandemia* de gripe) y cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

1



INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 APODERADA # 2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
 DNI 10.801.716

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.

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

2


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716

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

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

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

Los siguientes medicamentos son particularmente importantes:

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

Embarazo y lactancia

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

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

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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.

Tamiflu contiene fructosa

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

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

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

3. CÓMO SE ADMINISTRA TAMIFLU

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

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTERO
APODERADO
DNI 10.801.716

INVESTIFARMA S.A.
IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

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

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 tras haber estado en contacto con una persona infectada, tome una dosis diaria durante 10 días. Lo mejor es tomar esta dosis por las mañanas con el desayuno.

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

La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente. Debe utilizar la cantidad de suspensión oral o cápsulas que le haya prescrito su médico. Se puede utilizar Tamiflu suspensión oral para personas que no puedan tragar las cápsulas. **Para las instrucciones de preparación véase Instrucciones para el usuario.**

Adultos y adolescentes de 13 años de edad o mayores

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

Se pueden preparar 12,5 ml con una dosis de 5 ml más una de 7,5 ml.

Niños de 1 a 12 años de edad

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

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

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

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

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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716


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

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

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

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

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

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

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

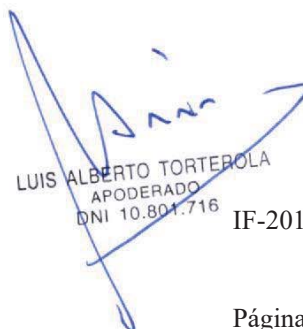
Tratamiento y profilaxis de la gripe en niños de 1 año de edad o mayores


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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716


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

IF-2018-48667890-ARN-LDGA#ANMAT

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.

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 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.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.



 LUIS ALBERTO TORTEROLA

 APODERADO

 DNI 10.801.716



 INVESTI FARMA S.A.

 VIVIANA G. RIVAS

 Farmacéutica Bioquímica

 Directora Técnica

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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*).

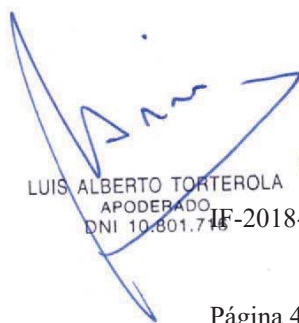
Comunicación de reportes de reacciones adversas

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 julio 2018: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.715


INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
F-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica

5. CÓMO CONSERVAR TAMIFLU

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- El polvo para suspensión oral debe conservarse a temperatura inferior a 30°C.
- La formulación extemporánea en forma de suspensión oral preparada a partir del polvo para solución oral tiene una validez de 10 días conservada a temperatura inferior a 25°C y de 17 días a temperatura entre 2°C y 8°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tamiflu

Qué contiene Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral:

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

Aspecto de Tamiflu y contenido del envase

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

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

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

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

Fecha de la última revisión: Julio 2018.

NDF/S(6 mg/ml)+EI(Ped)+RI+EMA(T/0131)+ANMAT (C004/13,Shpe,2°rcp expediente 1-47-3495-17-5[Tamiflu 30, 45 y 75 mg cápsulas duras])+CDS: 10.0C a 15.0C.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.716

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA SFRIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
70, Octubre 1998, La Plata

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

Instrucciones para el usuario

Hay dos pasos para tomar la suspensión oral.

Paso 1 – Preparar un nuevo frasco del medicamento

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

Paso 2 – Medir y administrar la dosis correcta

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

Paso 1 – Preparar un nuevo frasco del medicamento

Necesitará:

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



- Golpear el frasco para desprender el polvo

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.




LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716

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

10
 IP-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

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

Llénelo con agua hasta el nivel indicado.

- **Añadir el agua, cerrar y agitar**

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

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

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

- **Presionar el adaptador**

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

- **Cerrar el frasco de nuevo**

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

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

Paso 2: Medir y administrar la dosis correcta

Necesitará:

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

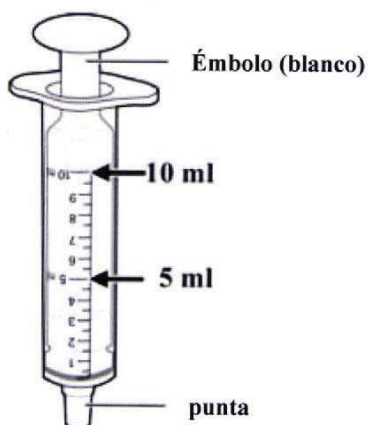
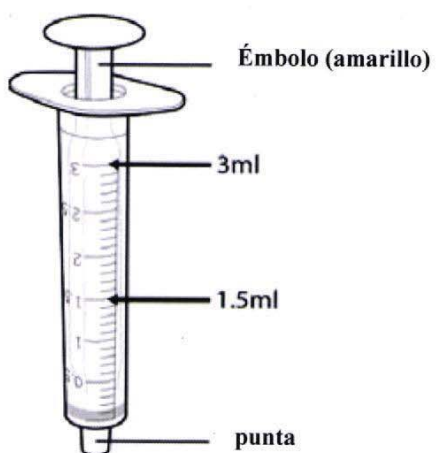
Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.80117

INVESTI FARMAS S.A.
VIVIANA S. RIVAS
DIRECTORA TÉCNICA
IP-2018-48667890-APN-DGA/ANMAT

11

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



- **Agitar el frasco**



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

- **Preparar el dispensador oral**

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

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

12

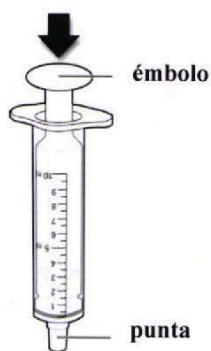



LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.718

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 DNI 10.801.718
 Directora Técnica

IT-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT

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

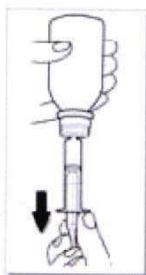


- Llenar el dispensador con la dosis correcta

Desenroscar el tapón del frasco.

Empujar la punta del dispensador dentro del adaptador del frasco.

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



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

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

Girar de nuevo el conjunto poniéndolo del derecho.

Retire el dispensador del frasco.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

[Handwritten signature]

LUIS ALBERTO TORTEROLA
 APODERADO
 DNI 10.801.716

[Handwritten signature] 13

INVESTIFARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-48667890-APN-EDCA#ANMAT

- **Administrar el medicamento en la boca**

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión: julio 2018.

NDF/S(6 mg/ml [NI2010-47])+EI(Ped [2013-0008])+RI+EMA(T/0131)+ANMAT (C004/13,Shpe,2°rcp expediente 1-47-3495-17-5[Tamiflu 30, 45 y 75 mg cápsulas duras])+CDS: 10.0C a 15.0C.

Revisión julio 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO
DNI 10.801.715

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Directora Técnica

IF-2018-48667890-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-48343549- -APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PACIENTE prod. TAMIFLU
(hoja 434-447).

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 13:45:27 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.23 13:45:29 -03'00'