



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 0802

BUENOS AIRES, 06 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023111-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / OSELTAMIVIR Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL 12 mg/ml, aprobada por Certificado N° 48.299.

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

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

MV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **0802**

Que a fojas 360 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / OSELTAMIVIR Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL 12 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 48.299 y Disposición Nº 6579/99, propiedad de la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 68 a 178.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6579/99 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 104, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

MV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0802**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.299 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023111-12-2

DISPOSICIÓN N°

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

js

**0802**

MV





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0802... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por INVESTI FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAMIFLU / OSELTAMIVIR Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL 12 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6579/99.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-009681-99-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 0013/12.-	Prospectos de fs. 68 a 178, corresponde desglosar de fs. 68 a 104.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROCHE INTERNATIONAL LIMITED, representada en el país por

MV



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

INVESTI FARMA S.A. Titular del Certificado de Autorización N° 48.299 en  
la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes  
de..... **06 FEB 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-023111-12-2

DISPOSICIÓN N°

js

**0802**

MU

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

④

080000068

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

**Tamiflu®**  
**Oseltamivir**  
**Roche**

*Polvo para suspensión oral 12 mg/ml.*

Industria Suiza  
Expendio bajo receta

**Composición**

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

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

**Acción terapéutica**

Antiviral de uso sistémico; inhibidor de la neuraminidasa.

**Indicaciones**

***Tratamiento de la gripe***

En pacientes de 1 año o mayores que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el período de dos días después de la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

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

El médico debe tener en cuenta la patogenicidad de la cepa circulante y la enfermedad subyacente del paciente para asegurar que existe un beneficio potencial para el niño.



INVESTI - FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIOQUIMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

MV

**Profilaxis de la gripe**

- Profilaxis posexposición en personas de 1 año o mayores después del contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la profilaxis de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (por ejemplo, en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una profilaxis estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la profilaxis de la gripe posexposición en niños menores de 12 meses de edad durante un brote pandémico (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

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

El empleo de antivirales para el tratamiento y profilaxis de la gripe debe determinarse 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 inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo*, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en seres humanos con 75 mg dos veces por día.

MV

INVESTI - FARMA S.A.  
 VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
 DIRECTORA TÉCNICA

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

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

### Estudios clínicos

#### Tratamiento de la infección gripal

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

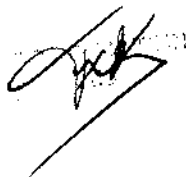
De los pacientes de edad avanzada, el 64% fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, el 62% fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos Fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el período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

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

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

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces por día durante 5 días, no se redujo significativamente. La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los pacientes de edad avanzada positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas 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 ( $p = 0,0156$ ).

MV



INVESTI - FARMA S.A.

 VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACEUTICA | BIOQUIMICA  
 DIRECTORA TECNICA



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

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

Se completó un segundo ensayo en 334 niños asmáticos con edades de 6 a 12 años de los cuales el 53,6% fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración promedio de la enfermedad no se redujo significativamente. En el día 6 (último día de tratamiento) el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) había aumentado en un 10,8% en el grupo tratado con oseltamivir, comparado con el 4,7% en el grupo placebo ( $p = 0,0148$ ) en esta población.

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

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15% de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33% en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los 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.

#### 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 post-exposición en familias y en dos ensayos de profilaxis estacional. La variable primaria de eficacia de todos estos ensayos fue la incidencia de la gripe confirmada por análisis de laboratorio. La virulencia de las epidemias de gripe no es predecible, varía dentro de una región y de una a otra estación, por lo tanto, varía también el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

MV



INVESTIFARMA S.A.  
 VIRGINIA S. RIVAS  
 FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
 DIRECTORA TÉCNICA

15/07/17

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 por intención de tratar (ITT), independientemente del estado de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de profilaxis posexposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la profilaxis de la gripe adquirida naturalmente tanto en los casos manifiestos como en los de contactos familiares. La variable primaria de eficacia para este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares. La profilaxis con oseltamivir duró 10 días. En el total de la población, la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares se redujo de un 20% (27/136) en el grupo que no recibió profilaxis a un 7% (10/135) en el grupo que recibió profilaxis (reducción del 62,7% [IC 95%: 26,0 - 81,2; p = 0,0042]). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, hubo una reducción de la incidencia de gripe de un 26% (23/89) en el grupo que no recibió profilaxis a un 11% (9/84) en el grupo que recibió profilaxis (reducción del 58,5% [IC 95%: 15,6 - 79,6; p = 0,0114]).

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

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

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80% de los participantes habían sido vacunados 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).

MV

5  
INVESTI - FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA, BIOQUIMICA  
DIRECCION TECNICA

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 pacientes con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 pacientes 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 grupo de oseltamivir (IC 95%: -2,3 - 4,1; p = 0,772).

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

Resistencia a oseltamivir

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

**Tabla 1.** Resistencia a oseltamivir.

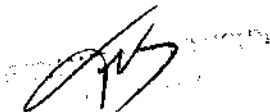
Población de Pacientes	(% de Pacientes con mutaciones resistentes)	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	4/1.245 (0,32%)	5/1.245 (0,4%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

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

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

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

MV



  
**INVESTIFARMA S.A.**  
 VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACEUTA - BIOQUÍMICA  
 DIRECCIÓN TÉCNICA

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

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

### ***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 niveles máximos al cabo de 2 a 3 horas de su administración y superan sustancialmente los niveles correspondientes al profármaco (> 20 veces). Como mínimo, el 75% de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5% de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

##### ***Distribución***

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de carboxilato de oseltamivir, es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, 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 estudios, se observaron concentraciones del metabolito activo con potencia antiviral en el pulmón, el lavado broncoalveolar, la mucosa nasal, el oído medio y la tráquea luego de la administración oral de fosfato de oseltamivir.

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.

WV



INVEST - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

Biotransformación

Osetamivir se convierte ampliamente en carboxilato de osetamivir por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni osetamivir 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 osetamivir se elimina principalmente (> 90%) mediante su conversión en carboxilato de osetamivir que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de carboxilato de osetamivir 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 especialesPacientes pediátricos

Lactantes menores de 1 año: Se evaluaron la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Tamiflu en dos estudios abiertos, incluidos los niños menores de un año de edad (n = 124) infectados con gripe. La tasa de clearance del metabolito activo, corregido para el peso corporal, disminuye con edades por debajo de un año. Las exposiciones al metabolito también son más variables en los más pequeños. Los datos disponibles indican que la exposición después de una dosis de 3 mg/kg en niños de 0 a 12 meses de edad, proporciona exposiciones al profármaco y al metabolito previstas para ser eficaces con el perfil de seguridad comparable al observado después de utilizar la dosis aprobada en niños mayores y adultos. Las reacciones adversas notificadas fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.


No se dispone de datos suficientes de farmacocinética y seguridad en lactantes menores de 1 año de edad. Se han realizado modelos farmacocinéticos empleando estos datos junto con los datos procedentes de estudios en adultos y lactantes y niños de 1 año o mayores. Los resultados demuestran que dosis de 3 mg/kg dos veces por día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2.5 mg/kg dos veces por día en niños con edades comprendidas entre 1 y 3 meses proporcionan exposiciones similares a aquellas que han mostrado ser clínicamente eficaces en adultos y lactantes y niños de 1 año o mayores (véanse Indicaciones, y Posología y formas de administración). No se dispone actualmente de datos en lactantes menores de 1 mes de edad que hayan estado en tratamiento con Tamiflu.

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

MV



INVESTI - FARMA S.A.



VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

0802

00076

#### *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 los pacientes de edad avanzada fueron similares a los registrados en los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y tolerabilidad de este medicamento, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes de edad avanzada, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina inferior a 60 ml/minuto) (*véase Posología y formas de administración*).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

*Tratamiento de la gripe:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 60 ml/min. En pacientes 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. En pacientes con clearance de creatinina de 10 – 30 ml/min, se recomienda 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 dosis de 30 mg administrada cada 5 días (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas; y Precauciones y advertencias*). La farmacocinética de oseltamivir no ha sido estudiada en pacientes no sometidos a diálisis con “enfermedad renal terminal” (por ejemplo, con un clearance de creatinina de < 10 ml/min). Por lo tanto, la administración no puede ser recomendada para este grupo.

*Profilaxis de la gripe:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance de creatinina superior a 60 ml/min. En pacientes 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 recomienda reducir la dosis a 30 mg de Tamiflu cada dos 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. 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 dosis de 30 mg administrada cada 7 días. 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.

MV

INVESTIFARMA S.A.  
INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA BIOLÓGICAS  
DIRECCIÓN TÉCNICA QUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

***Pacientes con insuficiencia hepática***

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

***Datos preclínicos sobre seguridad***

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

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

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

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

Se observó para oseltamivir un potencial de sensibilización de la piel, en un ensayo de "maximización" en cobayas. Aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo sin formular mostraron eritema después de la exposición de los animales inducidos. 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 observaron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto).

MV



 INVESTIFARMA S.A.

 VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
 DIRECTORA TÉCNICA

**Posología y formas de administración**

**Posología**

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

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

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

Lactantes menores de 1 año de edad: Esta presentación no es adecuada para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad. Para mayor información véase más adelante.

**Tratamiento**

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

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

Lactantes y niños de 1 año o mayores: La dosis recomendada de Tamiflu suspensión oral se indica en la Tabla 2. Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentran disponibles como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión.

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

**Tabla 2. Pauta posológica en función del peso.**

<b><u>Peso corporal</u></b>	<b><u>Posología recomendada para 5 días</u></b>
10 kg a 15 kg	30 mg, 2 veces por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg, 2 veces por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg, 2 veces por día
> 40 kg	75 mg, 2 veces por día

MU

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA



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.

Lactantes menores de 1 año de edad: Esta presentación (Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral) no es adecuada ya que la jeringa incluida en el envase (graduada en mg) no permite un ajuste correcto de la dosis y el uso de jeringas graduadas en ml podría dar lugar a imprecisiones inaceptable en la dosificación. En ausencia de una presentación adecuada, se debe utilizar preferentemente la preparación elaborada en la farmacia. Véase *Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones, en el Prospecto de envase de las cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg.*

Profilaxis

Profilaxis posexposición

Adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: La dosis recomendada para prevenir la gripe después de un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez por día durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

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

La posología recomendada de Tamiflu para la profilaxis posexposición es:

**Tabla 3.** Pauta posológica en función del peso.

<u>Peso corporal</u>	<u>Posología recomendada para 10 días</u>
10 kg a 15 kg	30 mg, 1 vez por día
> 15 kg a 23 kg	45 mg, 1 vez por día
> 23 kg a 40 kg	60 mg, 1 vez por día
> 40 kg	75 mg, 1 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.

hV

INVESTI-FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

Lactantes menores de 1 año de edad: Esta presentación (Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral) no es adecuada ya que la jeringa incluida en el envase (graduada en mg) no permite un ajuste correcto de la dosis y el uso de jeringas graduadas en ml podría dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación. En ausencia de una presentación adecuada, se debe utilizar preferentemente la preparación elaborada en la farmacia. Véase Posología y formas de administración, en el Prospecto de envase de las cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg.

#### Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población

La profilaxis durante una epidemia de gripe no se ha estudiado en niños menores de 12 años. La dosis recomendada para adultos y adolescentes para la profilaxis de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez por día hasta 6 semanas.

#### **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 4.

**Tabla 4. Pauta posológica en función de la insuficiencia renal.**

Clearance de creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min.)	75 mg, dos veces por día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas), dos veces por día
> 10 a 30 (ml/min.)	30 mg (suspensión o cápsulas), una vez por día
≤ 10 (ml/min.)	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes en hemodiálisis	30 mg, después de cada sesión de hemodiálisis
Pacientes en diálisis peritoneal*	30 mg (suspensión o cápsulas), en una dosis única

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

MV

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

00081

Profilaxis de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave, como se detalla en la Tabla 7.

**Tabla 5. Pauta posológica en función de la insuficiencia renal.**

Clearance de creatinina	Posología recomendada para la profilaxis
> 60 (ml/min.)	75 mg, una vez por día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas), una vez por día
> 10 a 30 (ml/min.)	30 mg (suspensión o cápsulas), cada dos días
≤ 10 (ml/min.)	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes en hemodiálisis	30 mg, después de cada segunda sesión de hemodiálisis
Pacientes en diálisis peritoneal*	30 mg (suspensión o cápsulas), una vez por semana

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

Los datos clínicos disponibles en lactantes y niños (de 12 años o menores) con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes inmunocomprometidos

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

Forma de administración

Para dosificar, se incluye un dispensador oral con graduaciones de 30 mg, 45 mg y 60 mg dentro de la caja. Para dosificar con exactitud, únicamente se debe utilizar el dispensador oral que se incluye (no se puede utilizar una jeringa graduada en ml).

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente (véase *Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

MU

INVEST. FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACEUTICA - BIOQUIMICA  
 DIRECTORA TECNICA

0012

000082

### **Contraindicaciones**

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

### **Precauciones y advertencias**

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

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 inmunocomprometidos**

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

### **Pacientes con enfermedad cardíaca/respiratoria**

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

MV



INVESTI. FARMA S.A.  
SIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA

031012

00083

### **Población pediátrica**

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

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

### **Pacientes con insuficiencia renal grave**

Se recomienda ajustar las dosis de profilaxis y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (*véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

### **Pacientes con acontecimientos neuropsiquiátricos**

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con Tamiflu en pacientes con gripe, sobre todo en niños y adolescentes. Estos acontecimientos también han ocurrido en pacientes con gripe que no fueron tratados con oseltamivir. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cambios en el comportamiento, y se debe evaluar detenidamente con cada paciente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento (véase Reacciones adversas).

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

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

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

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

huv



### *Lactancia*

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

### *Fertilidad*

Según los datos preclínicos, no se dispone de evidencia sobre el efecto que tenga Tamiflu sobre la fertilidad masculina o femenina (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad).

### **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.

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

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

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

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

INVESTIFARMA S.A.

VIVIANA S RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

MV



**Probenecid**

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

**Amoxicilina**

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

**Eliminación renal**

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

**Información adicional**

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

En los estudios clínicos de Fase III sobre el tratamiento y la profilaxis, Tamiflu ha sido administrado con fármacos usados comúnmente, tales como los inhibidores de la ECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), antibióticos (penicilina, cefalosporina, azitromicina, eritromicina y doxociclina), agentes bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> (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.

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEÚTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECCIÓN TÉCNICA

MV



## Reacciones adversas

000086

### *Resumen del perfil de seguridad*

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 6.049 adultos/adolescentes y 1.473 pacientes pediátricos que recibieron Tamiflu o placebo para el tratamiento de la gripe y de 3.990 adultos/adolescentes y 253 pacientes pediátricos que tomaban Tamiflu o placebo/sin tratamiento para prevenir la gripe. Además, 475 pacientes inmunocomprometidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 con Tamiflu y 8 con placebo) recibieron Tamiflu o placebo para la profilaxis de la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos/adolescentes que participaron en los ensayos de tratamiento fueron náuseas y vómitos, mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1 - 2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fue vómitos. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la discontinuación de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado en raras ocasiones las siguientes reacciones adversas graves: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (véase Precauciones y advertencias).

### *Resumen tabulado de reacciones adversas*

Las reacciones adversas incluidas en la Tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: 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 ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se incluyen en las Tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

### *Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes*

En la Tabla 6 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en los ensayos de tratamiento y prevención en adultos/adolescentes con la dosis recomendada (75 mg dos veces por día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez por día hasta 6 semanas para la profilaxis).

El perfil de seguridad notificado en pacientes que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu para la profilaxis (75 mg una vez por día hasta 6 semanas) fue cualitativamente similar al observado en los ensayos de tratamiento, a pesar de que la duración de la posología fue mayor en los ensayos de profilaxis.

nv

19  
INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA  
DIRECTORA TÉCNICA



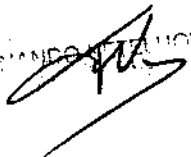
03/17/15


0087

**Tabla 6. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización.**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas según su frecuencia</u>			
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		<u>Bronquitis,</u> <u>herpes simplex,</u> <u>nasofaringitis,</u> <u>infecciones del tracto respiratorio superior,</u> <u>sinusitis</u>		
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>				<u>Trombocitopenia</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			<u>Reacción de hipersensibilidad</u>	<u>Reacciones anafilácticas,</u> <u>reacciones anafilactoides</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>				<u>Agitación,</u> <u>comportamiento anormal,</u> <u>ansiedad,</u> <u>confusión,</u> <u>trastornos delirantes,</u> <u>delirio,</u> <u>alucinaciones,</u> <u>pesadillas,</u> <u>autolesión</u>

MV

HERNANDEZ ALFONSO  


INVESTI-FARMA S.A.  
  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA


**Tabla 6. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia poscomercialización. (Continuación).**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas según su frecuencia</u>			
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Cefalea</u>	<u>Insomnio</u>	<u>Alteración en los niveles de consciencia, convulsiones</u>	
<u>Trastornos oculares</u>				<u>Deterioro visual</u>
<u>Trastornos cardiacos</u>			<u>Arritmia cardíaca</u>	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Tos, dolor de garganta, rinorrea</u>		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Náuseas</u>	<u>Vómitos, dolor abdominal (incluyendo dolor del tracto abdominal superior), dispepsia</u>		<u>Hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			<u>Aumento de las enzimas hepáticas</u>	<u>Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>			<u>Eccema, dermatitis, rash, urticaria</u>	<u>Edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Dolor, mareos (incluyendo vértigo), fatiga, pirexia, dolor en las articulaciones</u>		

MV



**INVESTI-FARMA S.A.**  
 VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACEUTA BIQUÍMICA  
 DIRECTORA TÉCNICA



Tratamiento y profilaxis de la gripe en niños

Un total de 1,473 niños (incluyendo niños sanos de 1 – 12 años de edad y niños asmáticos de 6 – 12 años de edad) participaron en ensayos clínicos de oseltamivir para el tratamiento de la gripe. Entre ellos, 851 niños recibieron tratamiento con oseltamivir suspensión. Un total de 158 niños recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez por día en un ensayo de profilaxis posexposición en los hogares (n = 99), en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 6 semanas (n = 49) y en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 12 semanas con individuos inmunocomprometidos (n = 10).

En la Tabla 7 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

**Tabla 7. Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y profilaxis de la gripe en niños (dosis en función de la edad/peso [30 mg a 75 mg una vez por día]).**

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas según su frecuencia</u>			
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		<u>Otitis media</u>		
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		<u>Cefalea</u>		
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)</u>		
<u>Trastornos auditivos y del laberinto</u>		<u>Dolor de oídos</u>	<u>Trastornos de la membrana del tímpano</u>	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Tos, congestión nasal</u>	<u>Rinorrea</u>		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Vómitos</u>	<u>Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), dispepsia, náuseas</u>		
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>			<u>Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)</u>	

mv



### Descripción de algunas reacciones adversas

#### Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

La gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

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

#### Trastornos hepatobiliares

Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

#### Otras poblaciones especiales

##### Población pediátrica (niños menores de un año de edad)

En dos estudios para caracterizar la farmacocinética, farmacodinámica y el perfil de seguridad del tratamiento con oseltamivir en 124 niños menores de un año de edad infectados con gripe, el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de edad; vómitos, diarrea y dermatitis del pañal, fueron las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). No existen datos disponibles suficientes para niños de menos de 36 semanas posconcepción.

La información de seguridad disponible sobre oseltamivir cuando se administra para el tratamiento de la gripe en niños menores de un año muestra que el perfil de seguridad en estos niños es similar al perfil de seguridad establecido en niños de 1 año o mayores. Esta información de seguridad procede de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (que en total incluyeron a más de 2.400 niños de esa edad), de búsquedas en base de datos de epidemiología y de informes poscomercialización.

##### Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica

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

MW



INVESTI FARM S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA  
DIRECCION TECNICA

00002

00091

Pacientes inmunocomprometidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunocomprometidos, que incluía 18 niños de 1 a 12 años de edad y mayores, el perfil de seguridad en 238 pacientes que recibieron oseltamivir fue consecuente con lo previamente observado en los estudios clínicos de profilaxis con Tamiflu.

Niños con asma bronquial preexistente

En general, el perfil de reacciones adversas en niños con asma bronquial preexistente fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

**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 reportaron eventos adversos.

Los eventos adversos reportados después de sobredosis fueron similares en índole y distribución a aquellos observados con dosis terapéuticas de Tamiflu, que se describen en *Reacciones adversas*.

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

**Observaciones particulares**

**Período de validez**

- **Polvo para suspensión oral:** 24 meses.

Conservación de la solución reconstituida:

Validez de 10 días conservado a temperatura inferior a 25° C.

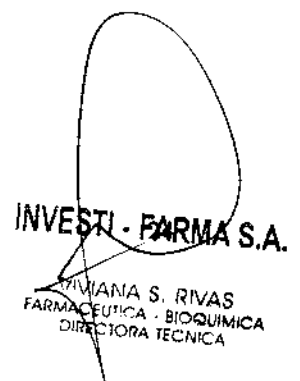
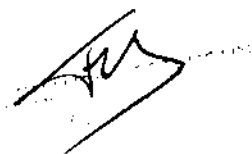
Validez de 17 días conservado a temperatura entre 2° C y 8° C.

**Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Para las condiciones de conservación de la solución reconstituida del medicamento, véase *Período de validez*.

MU



INVESTI - FARMA S.A.  
WIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

**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) con 30 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico, un dispensador oral de plástico y un vaso medidor de plástico para la reconstitución.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

Sólo se debe utilizar la jeringa incluida en el envase con las dosis indicadas en mg. No se puede sustituir por una jeringa graduada en ml.

**Preparación de la suspensión oral:**

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

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 30 g

MU



INVESTI FARMA S.A.  
WILIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA BIQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

0802

00093

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

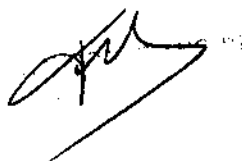
**Fabricado en Suiza por:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basilea  
Licenciante: Gilead Sciences, Foster City,  
California, EE.UU.

**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:* Octubre 2012.  
RI + CDS: 12.0S.

MV



INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIOQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral**  
**Oseltamivir**

0802

300094

**Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Esta información puede ser importante para usted.**

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso mencionado 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 empezar a tomar Tamiflu.
3. Cómo tomar Tamiflu.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Tamiflu.
6. Contenido del envase e información adicional.

**1. QUE ES TAMIFLU Y PARA QUE SE UTILIZA**

- Tamiflu se emplea para adultos, adolescentes, lactantes y niños de 1 año o mayores.
- Se le ha prescrito Tamiflu para tratar la gripe (influenza). Puede ser empleado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está circulando en su población. En otras ocasiones, se puede utilizar como se indica a continuación.
  - Tamiflu se prescribe para prevenir la gripe. Puede ser utilizado si usted ha estado en contacto con alguien que tiene gripe. Si es así, generalmente se decidirá caso por caso si se emplea este medicamento.
  - Tamiflu se prescribe como tratamiento preventivo en casos excepcionales. Por ejemplo, se puede emplear cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección o cuando haya una pandemia de gripe (epidemia general de gripe).

MU



INVESTI - FARMA S.A.

27

VIRIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA



- Durante una pandemia de gripe, Tamiflu puede ser empleado para tratar o prevenir la gripe en bebés menores de 1 año. Los médicos decidirán si utilizan Tamiflu en bebés de esta edad en función de la gravedad de la enfermedad causada por el virus de la gripe y el estado de salud del bebé y para asegurar que el bebé tiene posibilidades de beneficiarse de este medicamento.
- Tamiflu contiene oseltamivir, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la neuraminidasa. Estos medicamentos previenen 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 el virus de la gripe. 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 periodos epidémicos, los síntomas pseudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

## 2. QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TAMIFLU

### No tome Tamiflu:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 6. Composición de 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 padece alguna enfermedad grave que requiera hospitalización inmediata.
- Si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente.
- Si padece enfermedad crónica del corazón o enfermedad 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.

### Tamiflu no es una vacuna

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.

MV



28

**INVEST - FARMA S.A.**

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIOQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA

0802 10096

### Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando cualquier otro medicamento, o ha utilizado recientemente alguno. Esto incluye incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Los siguientes medicamentos son particularmente importantes:

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

### Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada 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 adecuado en su caso.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

### Conducción y uso de máquinas

Tamiflu no tiene efecto sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### Tamiflu contiene fructosa

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

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

## 3. COMO TOMAR TAMIFLU

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tamiflu indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

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

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

MV



INVESTI-FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA

**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.

Se puede utilizar Tamiflu suspensión oral para personas que no puedan tragar las cápsulas.

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

**Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad.**

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

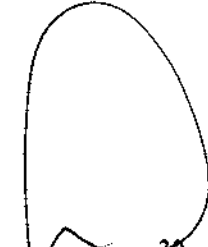
75 mg se puede hacer con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg.

**Niños de 1 a 12 años de edad.**

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

75 mg se puede hacer con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg

M U



  
INVESTI - FARMA S.A.

 VIVIANA S. RIVAS  
 FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
 DIRECTORA TÉCNICA

6802

000098

**Niños menores de 1 año de edad.**

Esta formulación no es apropiada para lactantes menores de 1 año de edad.

Si toma más Tamiflu del que debe, deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico. Usted puede tener náuseas, vómitos y/o mareos.

**Si olvidó tomar Tamiflu**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu**

No se producen efectos adversos 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.

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Muchos de estos efectos adversos pueden ser causados por la gripe.

Desde la comercialización de oseltamivir, raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides: reacciones alérgicas graves, con hinchazón de cara y piel, sarpullido con picazón, tensión arterial baja y dificultad para respirar.
- Trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia): piel y blanco de los ojos amarillentos, cambio del color de las heces, cambios en el comportamiento.
- Edema angioneurótico: hinchazón grave repentina de la piel principalmente alrededor del área de la cabeza y cuello, incluyendo ojos y lengua, con dificultad para respirar.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: reacción alérgica complicada con posible amenaza para la vida, grave inflamación de la parte externa y posiblemente interna de la piel, inicialmente con fiebre, dolor de garganta, y fatiga, sarpullido de piel, con formación de ampollas, descamación, y grandes áreas de la piel peladas, posible dificultad respiratoria y tensión arterial baja.
- Hemorragia gastrointestinal: hemorragia prolongada del intestino grueso o vómito de sangre.
- Trastornos neuropsiquiátricos, según se describen más adelante.

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

MV



31  
INVESTIFARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente (muy frecuentes y frecuentes) para Tamiflu son sensación de malestar o malestar (náuseas, vómitos), dolor de estómago, malestar de estómago, dolor de cabeza y dolor. Estos efectos adversos por lo general ocurren después de la primera dosis del medicamento y generalmente suelen desaparecer a lo largo del tratamiento. La frecuencia con que aparecen estos efectos se reduce si el medicamento se toma con alimentos.

**Efectos adversos raros pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente. (Éstos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).**

Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado efectos adversos raros que incluyen:

- convulsiones y delirio, incluyendo alteración en los niveles de consciencia;
- confusión, comportamiento anormal;
- trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas.

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones los mismos tuvieron como resultado autolesión y algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

- Los pacientes, especialmente niños y adolescentes, deben ser estrechamente observados para detectar los cambios descritos anteriormente.
- Si nota cualquiera de estos síntomas, especialmente en los pacientes más jóvenes, consiga ayuda médica inmediatamente.

#### **Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad**

**Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

- Dolor de cabeza.
- Náuseas.

**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

- Bronquitis.
- Virus del herpes labial.
- Tos.
- Mareos.
- Fiebre.
- Dolor.
- Dolor en las extremidades.
- Secreción nasal.
- Dificultad para dormir.
- Dolor de garganta.
- Dolor de estómago.
- Cansancio.
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen.
- Infecciones de las vías respiratorias altas (inflamación de nariz, garganta y senos).
- Malestar de estómago.
- Vómitos.

0802

0100

**Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

- Reacciones alérgicas.
- Nivel de consciencia alterado.
- Convulsión.
- Alteraciones del ritmo cardíaco.
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves.
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picazón, piel escamosa).

**Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:**

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

**Niños de 1 a 12 años de edad**

**Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:**

- Tos.
- Congestión nasal.
- Vómitos.

**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos).
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas.
- Secreción nasal.
- Dolor de estómago.
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen.
- Malestar de estómago.

**Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:**

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

**Lactantes de 1 a 12 meses de edad**

Los efectos adversos comunicados en niños de 1 a 12 meses de edad son similares a los efectos adversos notificados en niños mayores (a partir de 1 año).

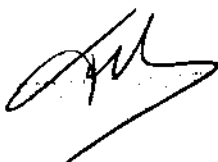
**Lactantes de 0 a 1 mes de edad**

No se dispone de información sobre el uso de Tamiflu en lactantes menores de 1 mes de edad.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente, informe a su médico. Sin embargo,

- si usted o su hijo están enfermos varias veces, o
- si los síntomas de la gripe empeoran o la fiebre continúa.

MV



INVESTI - FARMA S.A.  
33  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

08/11/13

00101

**Informe a su médico lo antes posible.**

**5. CONSERVACION DE TAMIFLU**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura inferior a 25° C durante 10 días o en la heladera a temperatura entre 2° C y 8° C durante 17 días.

No utilice Tamiflu después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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 INFORMACION ADICIONAL**

**Qué contiene Tamiflu 12 mg polvo para suspensión oral:**

- El principio activo es oseltamivir (12 mg/ml de oseltamivir después de la reconstitución).
- Los demás componentes son: sorbitol, dióxido de titanio, benzoato de sodio, goma Xantan, citrato monosódico, sacarina sódica y esencia Permaseal 11900-31 Tutti Fruti.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

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

Cada frasco contiene 30 g de polvo para mezclarlo con 52 ml de agua potable.

El envase también contiene 1 vaso medidor de plástico (52 ml), 1 adaptador del frasco de plástico (para ayudar a introducir el producto en el dispensador), y 1 dispensador oral de plástico (para administrar la cantidad correcta del medicamento por vía oral). En el dispensador oral figuran marcas para dosis de 30 mg, 45 mg y 60 mg 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.

hr



34  
**INVESTI - FARMA S.A.**  
VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIOQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA

0802

0102

### Instrucciones para el usuario

Como preparar la suspensión oral: Es posible que su farmacéutico haya preparado la suspensión oral cuando retiró el medicamento. En caso contrario puede prepararlo usted mismo fácilmente.

Sólo necesita preparar la suspensión una vez, cuando empiece el tratamiento. Todo lo que tiene que hacer después es agitar bien la suspensión y tomar la dosis recomendada adecuada.

Para preparar la suspensión, se necesita:

- El frasco que contiene el polvo de Tamiflu.
- La tapa del frasco.
- El vaso medidor.
- El adaptador del frasco.

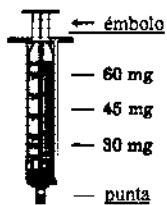
Todo esto debe estar en el envase del medicamento.



Para medir y administrar una dosis:

- Un dispensador oral de 10 ml (incluido en el envase del medicamento)

dispensador oral



Debe utilizarse siempre el dispensador que se facilita con el medicamento para medir la dosis correcta. Esta graduado en mg.

MV

35  
INVESTIFARMA S.A.

MIVIANA S. RIVAS  
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA  
DIRECTORA TÉCNICA



0'802

000203

**Cómo preparar la suspensión – cuatro pasos:**

**1. Desprender el polvo que hay dentro del frasco:**

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

**2. Medir 52 ml de agua:**

Utilizar el vaso medidor que viene en el envase para llenarlo de agua potable hasta el nivel indicado. Debe utilizar siempre 52 ml de agua potable, independientemente de la dosis que esté tomando.

**3. Mezclar el polvo con el agua:**

Añadir los 52 ml de agua dentro el frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.

**4. Insertar el adaptador del frasco y volver a cerrar el frasco:**

Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.

Cerrar totalmente el frasco (que ahora incluye el adaptador) con el tapón. Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.

Ya tiene el frasco de Tamiflu suspensión oral preparado para medir y administrar una dosis.

**Cómo medir y administrar una dosis – cuatro pasos:**

**1. Agitar el frasco:**

Agitar bien el frasco cerrado de Tamiflu suspensión oral antes de usar.

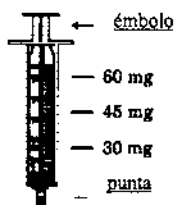
**Siempre agitar bien antes de usar.**

**2. Preparar el dispensador oral:**

Utilizar el dispensador oral de 10 ml que viene en el envase.

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

dispensador oral



**3. Llenar el dispensador con la dosis correcta:**

Quitar el tapón del frasco de la suspensión oral.

**Insertar 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 hasta la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite. Girar de nuevo el conjunto poniéndolo del derecho.**

Lentamente retirar el dispensador del frasco.

nv

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA  
DIRECTORA TÉCNICA

0802

00104

**4. Administrar el medicamento:**

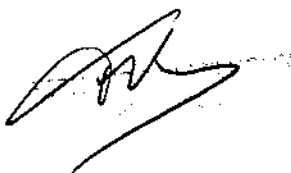
Introducir directamente la suspensión dentro de la boca, empujando el émbolo del dispensador. Asegúrese que se ha tragado el medicamento. Después de tragar el medicamento, puede beber y comer algún alimento.

Inmediatamente después de la administración, separar las partes del dispensador y lavar ambas con agua potable.

Fecha de la última revisión: Octubre 2012.

RI + CDS: 12.0S.

MV



INVEST-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS  
FARMACEUTICA BIOQUIMICA  
DIRECTORA TECNICA