



"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° 0826

BUENOS AIRES, 06 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023110-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TAMIFLU / OSELTAMIVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS 30 mg - 45 mg - 75 mg; aprobada por Certificado N° 48.299.

S.
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.

Q
MV
Que a fojas 624 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N° 0826

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: CAPSULAS DURAS 30 mg - 45 mg - 75 mg, aprobada por Certificado N° 48.299 y Disposición N° 6579/99, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 97 a 282.

S. ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6579/99 los prospectos autorizados por las fojas 97 a 158, 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 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

AS

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°
0 8 2 6

disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

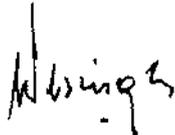
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023110-12-9

DISPOSICIÓN N° **0 8 2 6**

js

MV

6


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



"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 N° **0826** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.299 y de acuerdo a lo solicitado por la firma 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: CAPSULAS DURAS 30 mg - 45 mg - 75 mg.-

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

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 0013/12.- | Prospectos de fs. 97 a 282, corresponde desglosar de fs. 97 a 158.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

Q

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.

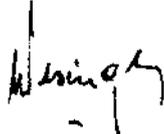
a la firma INVESTI FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
48.299 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....06 FEB 2013, del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-023110-12-9

DISPOSICIÓN Nº

0 8 2 6

js


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

MV



0826



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

Tamiflu®
Oseltamivir
Roche

Cápsulas duras 30 mg, 45 mg y 75 mg.

Industria Suiza
Expendio bajo receta

Composición

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

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

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

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*).

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

MV



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.

Profilaxis de la gripe

- Profilaxis posexposición en personas 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.

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

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

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

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

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.

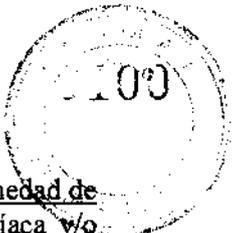
De los pacientes de edad avanzada, el 64% fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, el 62% fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos Fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el periodo 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 ($p = 0,0012$).

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

0826



Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en 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 ($p = 0,0156$).

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 ($p = 0,013$).

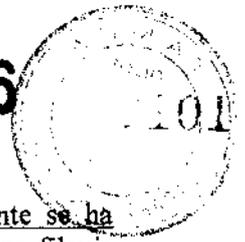
Se completó un segundo ensayo en 334 niños asmáticos con edades de 6 a 12 años de los cuales el 53,6% fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración promedio de la enfermedad no se redujo significativamente. En el día 6 (último día de tratamiento)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

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

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

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

MV



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.

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

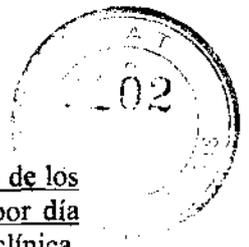
Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: En un análisis agrupado de otros dos ensayos realizados en adultos sanos no vacunados, oseltamivir 75 mg una vez por día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8%) en el 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).

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

MV

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



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).

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%) |

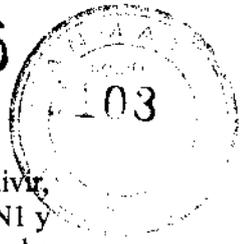
* El genotipado completo no se realizó en todos los ensayos.

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.

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

MV



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.

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

MU



Biotransformación

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

Eliminación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Lactantes menores de 1 año: 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 oseltamivir 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 oseltamivir comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

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

MV

[Handwritten signature]

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.

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*).

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

MV

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).

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 lactantes y niños (de 1 año o mayores) incapaces de tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

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



Adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos

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

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

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

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

Lactantes y niños de 1 año o mayores:

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

Tratamiento: 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.

| <u>Peso corporal</u> | <u>Posología recomendada para 5 días</u> |
|----------------------|--|
| 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 |

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

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

0826



Profilaxis posexposición: 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 |

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

Para niños menores de 1 año de edad

En ausencia de una presentación adecuada, se debe utilizar preferentemente una preparación elaborada en la farmacia ya que la jeringa disponible en el envase de Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral (graduada en mg) no permite un ajuste correcto de la dosis, y las jeringas disponibles comercialmente (graduadas en ml) podrían dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación (véase *Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

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

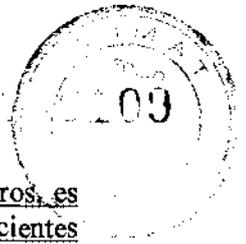
Tabla 4. Pauta posológica en función de la edad.

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

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

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

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



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

Profilaxis posexposición: La dosis de profilaxis recomendada en niños menores de 1 año durante un brote pandémico de gripe es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta recomendación se basa en datos clínicos en lactantes y niños de 1 año o mayores y en adultos que muestran que una dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis de tratamiento diario es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe. Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para la profilaxis de lactantes menores de 1 año:

Tabla 5. Pauta posológica en función de la edad.

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

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

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

Véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave, como se detalla en la Tabla 6.

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

0826 110

Tabla 6. 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.

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 7. Pauta posológica en función de la insuficiencia renal.

| Clearance de creatinina | Posología recomendada para la <u>profilaxis</u> |
|-----------------------------------|---|
| > 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.

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



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

Vía oral.

Los adultos, adolescentes (de 13 a 17 años) o lactantes y niños (de 1 año o mayores) incapaces de tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

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.

MV

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

0826



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*).

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 periodo 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*).

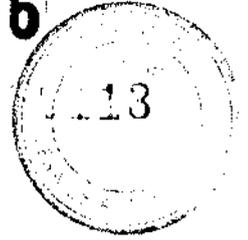
Pacientes con acontecimientos neuropsiquiátricos

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*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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



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.

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 involucran 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.

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

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.

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.

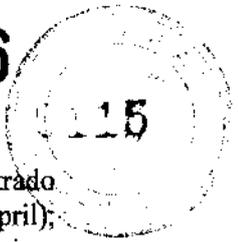
Eliminación renal

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.

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



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 doxiciclina), agentes bloqueadores de los receptores H₂ (ranitidina, cimetidina), agentes betabloqueantes (propranolol, xantinas (teofilina), agentes simpaticomiméticos (pseudoefedrina), opiáceos (codeína), corticoides, broncodilatadores de inhalación y agentes analgésicos (aspirina, ibuprofeno y paracetamol). No se ha observado ningún tipo de cambio en la frecuencia o el perfil de eventos adversos como resultado de la coadministración de Tamiflu con estos fármacos.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 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.

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



Tratamiento y profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes

En la Tabla 8 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.

Tabla 8. 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> |

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



Tabla 8. 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 cardíacos</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 extremidades</u> | | |

INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica-Bioquímica
 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 9 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 9. 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> | | Otitis media | | |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | | Cefalea | | |
| <u>Trastornos oculares</u> | | Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular) | | |
| <u>Trastornos auditivos y del laberinto</u> | | Dolor de oídos | Trastornos de la membrana del tímpano | |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | Tos, congestión nasal | Rinorrea | | |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | Vómitos | Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), dispepsia, náuseas | | |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | | | Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica) | |

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

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)

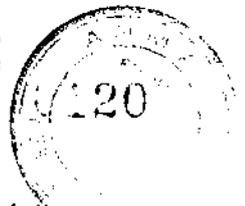
En dos estudios para caracterizar la farmacocinética, farmacodinámica y el perfil de seguridad del tratamiento con oseltamivir en 124 niños menores de un año de edad infectados con gripe, el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de edad; vómitos, diarrea y dermatitis del pañal, fueron las 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.

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



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

84 meses.

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión:

Validez de 3 semanas conservado a temperatura inferior a 25° C.

Validez de 6 semanas 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 suspensión preparada en la farmacia, véase *Período de validez*.

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

0826



Naturaleza y contenido del envase

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Formulación extemporánea

Cuando Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible

Cuando la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, los pacientes incapaces de tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu preparadas en la farmacia o preparadas en casa.

Para lactantes menores de 1 año de edad, es preferible la preparación elaborada en farmacia a la elaborada en casa. Para información detallada sobre la preparación en casa véase Preparación de Tamiflu suspensión en casa.

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

Preparación farmacéutica

➤ Preparación farmacéutica de 15 mg/ml preparada a partir de las cápsulas

Adultos, adolescentes y lactantes y niños de 1 año o mayores que no pueden tragar cápsulas enteras: Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 15 mg/ml que proporcionará suficiente medicamento a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis.

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

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

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

MV

0826

1122

Tabla 10: Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 15 mg/ml elaborado en función del peso del paciente.

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

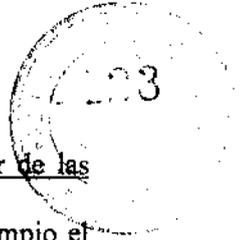
Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla 10: 30 ml, 40 ml, 50 ml, o 60 ml) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 15 mg/ml, según se indica en la Tabla 11:

Tabla 11: Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 15 mg/ml.

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

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

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



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

- 1) Separar cuidadosamente el cuerpo y la tapa de la cápsula y transferir en un mortero limpio el contenido de las cápsulas de Tamiflu que sean necesarias.
- 2) Triturar los gránulos hasta obtener un polvo fino.
- 3) Añadir la tercera parte (1/3) de la cantidad especificada de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) y triturar el polvo hasta conseguir una suspensión uniforme.
- 4) Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietilenglicolato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
- 5) Añadir otro tercio (1/3) de vehículo al mortero para enjuagar la mano y el mortero triturando al mismo tiempo y transferir el vehículo dentro del frasco.
- 6) Repetir el enjuagado (Paso 5) con el vehículo restante.
- 7) Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
- 8) Agitar bien para que el principio activo se disuelva y para asegurar una distribución homogénea de la sustancia activa disuelta en la suspensión resultante.
(Nota: El residuo no disuelto que se puede visualizar está compuesto por ingredientes inactivos de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles. Sin embargo, el principio activo fosfato de oseltamivir, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
- 9) Poner una etiqueta en el frasco que indique "Agitar suavemente antes de usar".
- 10) Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento después de la finalización del tratamiento por parte del paciente.
- 11) Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de vencimiento de acuerdo con las condiciones de conservación (véase Precauciones especiales de conservación).

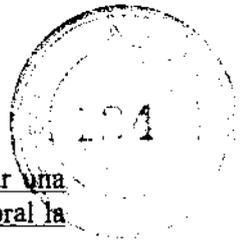
Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento, el nombre del medicamento y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En la Tabla 12 puede consultar las instrucciones posológicas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

Tabla 12. Pauta posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 15 mg/ml preparada a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes y niños de 1 año o mayores.

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

Nota: Este procedimiento de preparación proporciona una suspensión de 15 mg/ml, que difiere de la suspensión comercial disponible de Tamiflu.

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



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

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

➤ Suspensión de 10 mg/ml de la preparación farmacéutica preparada a partir de las cápsulas Niños menores de 1 año de edad:

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

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

Primero, calcular el volumen total necesario para su preparación y dispensación a cada paciente. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente según se muestra en la Tabla 13:

Tabla 13. Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 10 mg/ml elaborada en función del peso del paciente.

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

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la Tabla 13: 30 ml, 45 ml) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 10 mg/ml según se indica en la Tabla 14:

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

MV

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

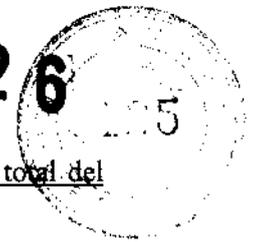


Tabla 14. Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 10 mg/ml.

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

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

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

1. Separar cuidadosamente el cuerpo y la tapa de la cápsula y transferir a un mortero limpio el contenido de las cápsulas de Tamiflu que sean necesarias.
2. Triturar los gránulos hasta obtener un polvo fino.
3. Añadir la tercera parte (1/3) de la cantidad especificada de vehículo y triturar el polvo hasta conseguir una suspensión uniforme.
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Añadir otro tercio (1/3) de vehículo al mortero para enjuagar la mano y el mortero triturando al mismo tiempo y transferir el vehículo dentro del frasco.
6. Repetir el enjuagado (Paso 5) con el vehículo restante.
7. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
8. Agitar bien para que el principio activo se disuelva y para asegurar una distribución homogénea de la sustancia activa disuelta en la suspensión resultante.
(Nota: El residuo no disuelto que se puede visualizar está compuesto por ingredientes inactivos de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles. Sin embargo, el principio activo, fosfato de oseltamivir, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique "Agitar suavemente antes de usar".
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento después de la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de vencimiento de acuerdo con las condiciones de conservación (véase Precauciones especiales de conservación).

Coloque una etiqueta en el frasco que incluya el nombre del paciente, las instrucciones posológicas, la fecha de vencimiento, el nombre del medicamento y cualquier otra información necesaria para cumplir con la regulación farmacéutica local. En las Tablas 15 y 16 puede consultar las instrucciones posológicas correctas.

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

MU

Tabla 15. Pauta posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 10 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes menores de un mes de edad.

| <u>Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)</u> | <u>Dosis (mg)</u> | <u>Volumen por dosis (10 mg/ml)</u> | <u>Dosis de tratamiento (para 5 días)</u> | <u>Dosis de profilaxis (para 10 días)</u> | <u>Tamaño del dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|---|-------------------|-------------------------------------|---|---|---|
| 3 kg | 6 mg | 0,60 ml | 0,60 ml dos veces por día | 0,60 ml una vez por día | 1 ml (o 2 ml) |
| 3,5 kg | 7 mg | 0,70 ml | 0,70 ml dos veces por día | 0,70 ml una vez por día | 1 ml (o 2 ml) |
| 4 kg | 8 mg | 0,80 ml | 0,80 ml dos veces por día | 0,80 ml una vez por día | 1 ml (o 2 ml) |
| 4,5 kg | 9 mg | 0,90 ml | 0,90 ml dos veces por día | 0,90 ml una vez por día | 1 ml (o 2 ml) |

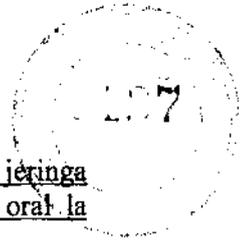
Tabla 16. Pauta posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 10 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes de uno a doce meses de edad.

| <u>Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)</u> | <u>Dosis (mg)</u> | <u>Volumen por dosis (10 mg/ml)</u> | <u>Dosis de tratamiento (para 5 días)</u> | <u>Dosis de profilaxis (para 10 días)</u> | <u>Tamaño del dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|---|-------------------|-------------------------------------|---|---|---|
| 4 kg | 10 mg | 1,00 ml | 1,00 ml dos veces por día | 1,00ml una vez por día | 2 ml (o 3 ml) |
| 4,5 kg | 11,25 mg | 1,10 ml | 1,10 ml dos veces por día | 1,10 ml una vez por día | 2 ml (o 3 ml) |
| 5 kg | 12,5 mg | 1,30 ml | 1,30 ml dos veces por día | 1,30 ml una vez por día | 2 ml (o 3 ml) |
| 5,5 kg | 13,75 mg | 1,40 ml | 1,40 ml dos veces por día | 1,40 ml una vez por día | 2 ml (o 3 ml) |
| 6 kg | 15 mg | 1,50 ml | 1,50 ml dos veces por día | 1,50 ml una vez por día | 2 ml (o 3 ml) |
| 7 kg | 21 mg | 2,10 ml | 2,10 ml dos veces por día | 2,10 ml una vez por día | 3 ml |
| 8 kg | 24 mg | 2,40 ml | 2,40 ml dos veces por día | 2,40 ml una vez por día | 3 ml |
| 9 kg | 27 mg | 2,70 ml | 2,70 ml dos veces por día | 2,70 ml una vez por día | 3 ml |
| ≥ 10 kg | 30 mg | 3,00 ml | 3,00 ml dos veces por día | 3,00 ml una vez por día | 3 ml (o 5 ml) |

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

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

0826



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

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

Preparación en casa

Cuando la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, se puede utilizar una suspensión elaborada en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (véase instrucciones detalladas arriba). Si la suspensión de la farmacia tampoco está disponible, las dosis de Tamiflu se pueden preparar en casa. La suspensión elaborada en la farmacia es la opción preferible en lactantes menores de 1 año de edad.

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

Cuando sólo estén disponibles las cápsulas de 75 mg y se necesiten dosis de 30 mg o 45 mg, se requieren pasos adicionales para la preparación de Tamiflu suspensión.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

| | |
|-------------------------------|-------------------------|
| Cápsulas duras: 30 mg y 45 mg | envase con 10 |
| Cápsulas duras: 75 mg | envases con 1, 10 y 100 |

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

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

MV

0826



Tamiflu Cápsulas (30 mg, 45 mg, 75 mg)

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

Tamiflu Cápsulas (75 mg)

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

Tamiflu Cápsulas

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.

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

MV

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Tamiflu 30 mg, 45 mg y 75 mg cápsulas duras
Oseltamivir

0826



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.

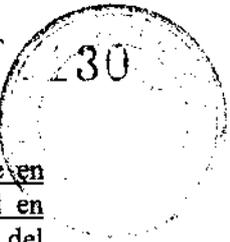
Contenido de la Información para el paciente

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).

INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA 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 períodos 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.

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

MV

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.

3. COMO TOMAR TAMIFLU

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

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

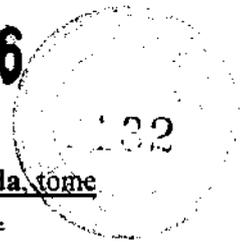
Dosis recomendadas

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

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

MV





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.

Para personas que no puedan tragar las cápsulas se puede utilizar Tamiflu suspensión oral.

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.

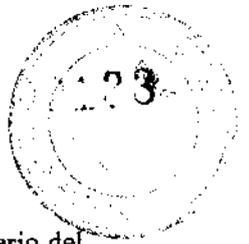
Niños de 1 a 12 años de edad.

| <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

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

MU



Niños menores de 1 año de edad.

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad se debe realizar en base al criterio del médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño. Existen únicamente datos escasos disponibles en niños menores de 2 años de edad, y no se dispone de datos en niños menores de 1 mes de edad (véase la Tabla a continuación).

| <u>Edad</u> | <u>Tratamiento de la gripe: Dosis durante 5 días</u> | <u>Prevención de la gripe: Dosis durante 10 días</u> |
|---------------------|--|--|
| <u>3 a 12 meses</u> | <u>3 mg/kg dos veces por día</u> | <u>3 mg/kg una vez por día</u> |
| <u>1 a 3 meses</u> | <u>2,5 mg/kg dos veces por día</u> | <u>2,5 mg/kg una vez por día</u> |
| <u>0 a 1 mes</u> | <u>2 mg/kg dos veces por día</u> | <u>2 mg/kg una vez por día</u> |

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

Método de administración

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

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

Si necesita Tamiflu en forma líquida (suspensión oral), pero éste no se encuentra disponible, puede hacer Tamiflu suspensión a partir de las cápsulas. Para las instrucciones véase *Preparación de Tamiflu suspensión en casa*.

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.

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

MV



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.

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).

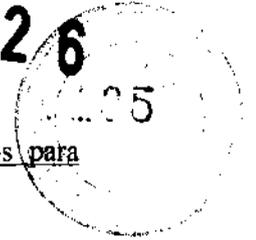
Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado efectos adversos raros que incluyen:

- 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.

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

MV



- 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.

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.

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

MV



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.

Informe a su médico lo antes posible.

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

0826



5. CONSERVACION DE TAMIFLU

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

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

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 30 mg cápsulas duras:

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

Qué contiene Tamiflu 45 mg cápsulas duras:

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

Qué contiene Tamiflu 75 mg cápsulas duras:

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

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

MV

0826



Tamiflu 30 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Cuando no esté disponible Tamiflu polvo para suspensión oral fabricado para ser comercializado, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (véase el Prospecto de envase del producto). La preparación elaborada en la farmacia es la opción preferible para lactantes menores de 1 año de edad.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, la suspensión de Tamiflu se puede preparar en casa. Las instrucciones se indican a continuación.

Preparar Tamiflu suspensión para pacientes que no puedan tragar las cápsulas:

- **Si tiene la dosis correcta de cápsula para la dosis necesaria** (como una cápsula de 30 mg para una dosis de 30 mg), puede hacer la suspensión abriendo la cápsula y agitando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharita de te (5 ml).

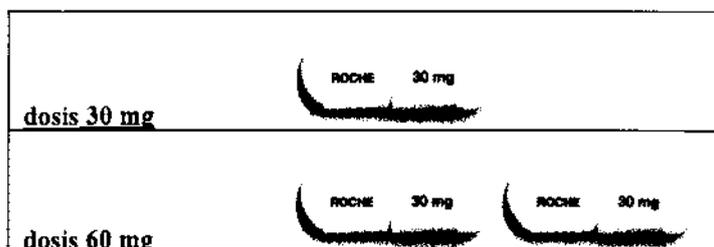
Esto es normalmente adecuado para lactantes y niños de 1 año o mayores (véase el Prospecto de envase del producto; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

- **Cuando se necesitan dosis más pequeñas**, preparar la suspensión requiere más pasos.

Esto es adecuado para niños pequeños que pesen poco y bebés que necesitan una dosis de Tamiflu de menos de 30 mg (véase el Prospecto de envase del producto; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Adultos, adolescentes (de 13 a 17 años) y lactantes y niños de 1 año o mayores

Preparar una dosis de 30 mg o 60 mg utilizando cápsula(s) de 30 mg:



Para hacer una dosis exacta de Tamiflu suspensión, lleve a cabo tres pasos básicos.

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

MV

TR



Se necesita:

- **Una o dos cápsula(s) de Tamiflu 30 mg.**
- **Unas tijeras afiladas.**
- **Dos recipientes pequeños: (utilizar recipientes diferentes para cada niño).**
- **Un dispensador oral de dosis: para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml.**
- **Cucharita de te (cucharita de 5 ml).**
- **Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.**
Ejemplos: jarabes de chocolate o de cereza; salsa de postre, como caramelo; o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos $[3/4]$ de una cucharadita con azúcar).

Cómo prepararlo en tres pasos:

1. Encontrar la dosis correcta.

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

Después, mire la columna de la derecha para ver el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única.

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

| <u>Peso</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Número de cápsulas</u> |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| <u>Hasta 15 kg</u> | <u>30 mg</u> | <u>1 cápsula</u> |
| <u>15 kg hasta 23 kg</u> | <u>45 mg</u> | <u>No utilizar cápsulas de 30 mg</u> |
| <u>23 kg hasta 40 kg</u> | <u>60 mg</u> | <u>2 cápsulas</u> |

2. Abrir las cápsula(s) de Tamiflu 30 mg y verter todo el polvo.

Sostener una cápsula de 30 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

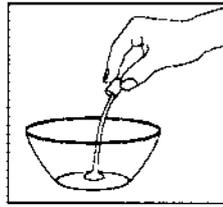
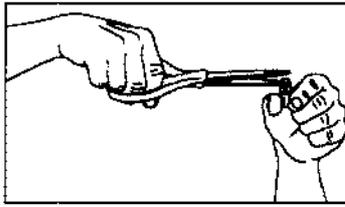
Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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

0826

140

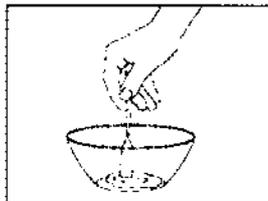
Para una dosis de 60 mg abra una segunda cápsula. Vierta todo el polvo dentro del recipiente. Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y ojos.



3. Endulzar la suspensión y dársela al paciente.

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharita) al polvo que está en el recipiente.

Esto es para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu. Agite bien la mezcla.



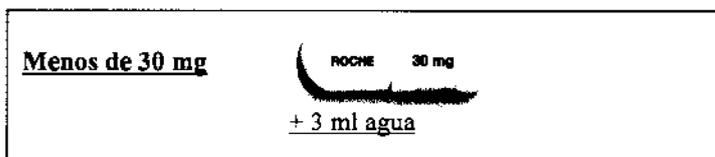
Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

Si queda algo de mezcla en el recipiente, enjuague el mismo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó.

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Niños menores de 1 año de edad

Para preparar dosis menores a 30 mg utilizar una cápsula 30 mg.

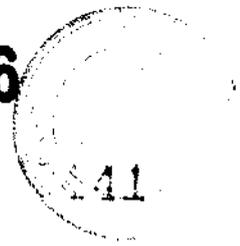


Para hacer una dosis más pequeña de Tamiflu suspensión, deberá realizar cinco pasos básicos.

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

MV





Se necesita:

- **Una cápsula de Tamiflu 30 mg.**
- **Unas tijeras afiladas.**
- **Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño).**
- **Dos dispensadores orales de dosis: uno para poder dar hasta 3 ml de agua (dispensador de 3 ml ó 5 ml) y uno para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml.**
- **Cucharita de te (cucharita de 5 ml).**
- **Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.**
Ejemplos: jarabes de chocolate o de cereza; salsa de postre, como caramelo; o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos [3/4] de una cucharadita con azúcar).

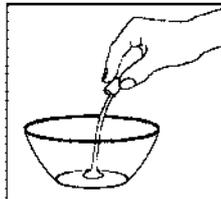
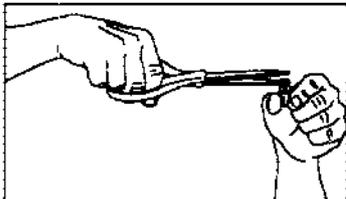
Cómo prepararlo en cinco pasos:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu 30 mg.

Sostener una cápsula de 30 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



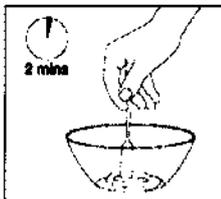
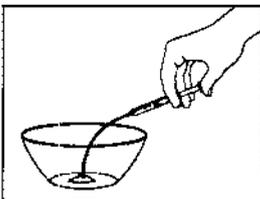
2. Preparar una suspensión de polvo y agua.

Utilizar el primer dispensador para extraer 3 ml de agua.

Después añádalo al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.

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



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

MV

3. Encontrar la dosis correcta.

Ahora que tiene la suspensión de Tamiflu, mire las Tablas.

Primero busque en la columna de la derecha de la Tabla la edad del niño.

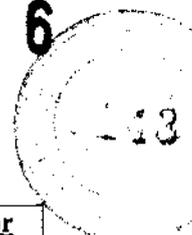
A continuación, busque en la columna de la izquierda de la Tabla el peso del niño.

Después, en la columna de la derecha de la Tabla mire la cantidad de Tamiflu suspensión que necesita.

Lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

| <u>Peso (más próximo)</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Cantidad de suspensión que hay que retirar</u> | <u>Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 4 kg | 10,0 mg | 1,0 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 4,5 kg | 11,25 mg | 1,1 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 5 kg | 12,5 mg | 1,3 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 5,5 kg | 13,75 mg | 1,4 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 6 kg | 15,0 mg | 1,5 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 7 kg | 21,0 mg | 2,1 ml | 3,0 ml |
| 8 kg | 24,0 mg | 2,4 ml | 3,0 ml |
| 9 kg | 27,0 mg | 2,7 ml | 3,0 ml |
| más de 10 kg | 30,0 mg | 3,0 ml | 3,0 ml (ó 5,0 ml) |

MV



Lactantes menores de 1 mes de edad:

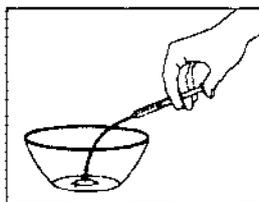
| <u>Peso (más próximo)</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Cantidad de mezcla que hay que retirar</u> | <u>Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 3 kg | 6,0 mg | 0,6 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |
| 3,5 kg | 7,0 mg | 0,7 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |
| 4 kg | 8,0 mg | 0,8 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |
| 4,5 kg | 9,0 mg | 0,9 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |

4. Retirar la suspensión en un dispensador.

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.

Retire la cantidad correcta de suspensión del primer recipiente.

Añádala suavemente al segundo recipiente.

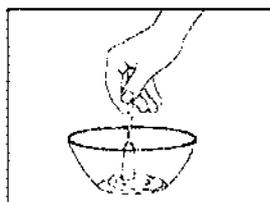


5. Endulzar la mezcla y dársela al niño.

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharita) al segundo recipiente.

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

Agite bien el alimento edulcorado con la suspensión de Tamiflu.



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

0826



Dele inmediatamente al niño todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con la suspensión de Tamiflu).

Si queda algo en el segundo recipiente, enjuague el mismo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño la mezcla que quedó.

Dele al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto de la suspensión que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

MV

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

0826



Tamiflu 45 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Cuando no esté disponible Tamiflu polvo para suspensión oral fabricado para ser comercializado, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (véase el Prospecto de envase del producto). La preparación elaborada en la farmacia es la opción preferible para lactantes menores de 1 año de edad.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, la suspensión de Tamiflu se puede preparar en casa. Las instrucciones se indican a continuación.

Preparar Tamiflu suspensión para pacientes que no puedan tragar las cápsulas:

- Si tiene la dosis correcta de cápsula para la dosis necesaria (como una cápsula de 30 mg para una dosis de 30 mg), puede hacer la suspensión abriendo la cápsula y agitando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharita de te (5 ml).

Esto es normalmente adecuado para lactantes y niños de 1 año o mayores (véase el Prospecto de envase del producto; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

- Cuando se necesitan dosis más pequeñas, preparar la suspensión requiere más pasos.

Esto es adecuado para niños pequeños que pesen poco y bebés que necesitan una dosis de Tamiflu de menos de 30 mg (véase el Prospecto de envase del producto; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Adultos, adolescentes (de 13 a 17 años), lactantes y niños de 1 año o mayores

Preparar una dosis de 45 mg utilizando una cápsula de 45 mg.



Para hacer una dosis exacta de Tamiflu suspensión, lleve a cabo tres pasos básicos.

MV

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

0826



Se necesita:

- **Una cápsula de Tamiflu 45 mg.**
- **Unas tijeras afiladas.**
- **Dos recipientes pequeños: (utilizar recipientes diferentes para cada niño).**
- **Un dispensador oral de dosis: para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml.**
- **Cucharita de te (cucharita de 5 ml).**
- **Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.**
Ejemplos: jarabes de chocolate o de cereza; salsa de postre, como caramelo; o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos [3/4] de una cucharadita con azúcar).

Cómo prepararlo en tres pasos:

1. Encontrar la dosis correcta.

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

Después, mire la columna de la derecha para ver el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única.

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

| <u>Peso</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Número de cápsulas</u> |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| <u>Hasta 15 kg</u> | <u>30 mg</u> | <u>No utilizar cápsulas de 45 mg</u> |
| <u>15 kg hasta 23 kg</u> | <u>45 mg</u> | <u>1 cápsula</u> |
| <u>23 kg hasta 40 kg</u> | <u>60 mg</u> | <u>No utilizar cápsulas de 45 mg</u> |

2. Abrir la cápsula de Tamiflu 45 mg y verter todo el polvo.

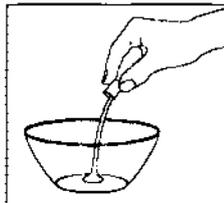
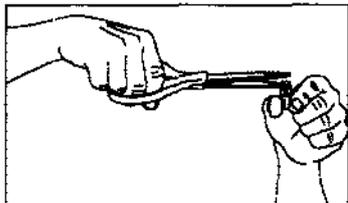
Sostener una cápsula de 45 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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

MU

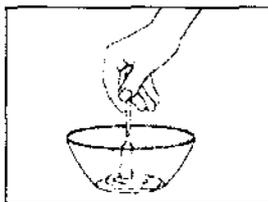
Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y ojos.



3. Endulzar la suspensión y dársela al paciente.

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharita) al polvo que está en el recipiente.

Esto es para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu. Agite bien la mezcla.



Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

Si queda algo de mezcla en el recipiente, enjuague el mismo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó.

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

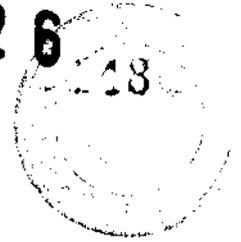
Niños menores de 1 año de edad

Para preparar dosis menores a 45 mg utilizar una cápsula 45 mg.

| |
|--|
| <p><u>Menos de 45 mg</u></p>  <p><u>+ 4,5 ml agua</u></p> |
|--|

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

MV



Para hacer una dosis más pequeña de Tamiflu suspensión, lleve a cabo cinco pasos básico

Se necesita:

- Una cápsula de Tamiflu 45 mg.
- Unas tijeras afiladas.
- Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño).
- Dos dispensadores orales de dosis: uno para poder dar hasta 4,5 ml de agua (dispensador de 5 ml) y uno para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml.
- Cucharita de te (cucharita de 5 ml).
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.
Ejemplos: jarabes de chocolate o de cereza; salsa de postre, como caramelo; o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos [3/4] de una cucharadita con azúcar).

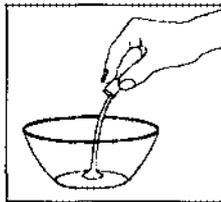
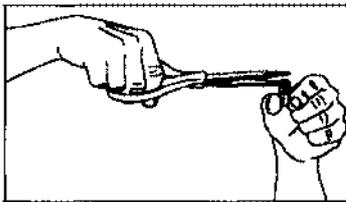
Cómo prepararlo en cinco pasos:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu 45 mg.

Sostener una cápsula de 45 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



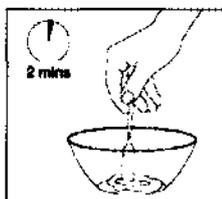
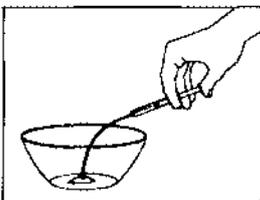
2. Preparar una suspensión de polvo y agua.

Utilizar el primer dispensador para extraer 4,5 ml de agua.

Después añádalo al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.

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



MU

MS

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

0826



3. Encontrar la dosis correcta.

Ahora que tiene la suspensión de Tamiflu, mire las Tablas.

Primero busque en la columna de la derecha de la Tabla la edad del niño.

A continuación, busque en la columna de la izquierda de la Tabla el peso del niño.

Después, en la columna de la derecha de la Tabla mire la cantidad de Tamiflu suspensión que necesita.

Lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

| <u>Peso (más próximo)</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Cantidad de suspensión que hay que retirar</u> | <u>Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 4 kg | 10,0 mg | 1,0 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 4,5 kg | 11,25 mg | 1,1 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 5 kg | 12,5 mg | 1,3 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 5,5 kg | 13,75 mg | 1,4 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 6 kg | 15,0 mg | 1,5 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 7 kg | 21,0 mg | 2,1 ml | 3,0 ml |
| 8 kg | 24,0 mg | 2,4 ml | 3,0 ml |
| 9 kg | 27,0 mg | 2,7 ml | 3,0 ml |
| más de 10 kg | 30,0 mg | 3,0 ml | 3,0 ml (ó 5,0 ml) |

MV

[Handwritten signature]

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

Lactantes menores de 1 mes de edad:

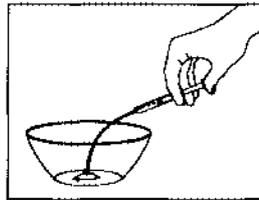
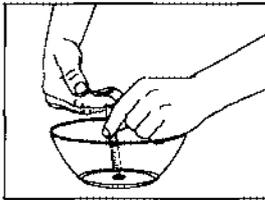
| <u>Peso (más próximo)</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Cantidad de mezcla que hay que retirar</u> | <u>Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 3 kg | 6.0 mg | 0.6 ml | 1.0 ml (o 2.0 ml) |
| 3.5 kg | 7.0 mg | 0.7 ml | 1.0 ml (o 2.0 ml) |
| 4 kg | 8.0 mg | 0.8 ml | 1.0 ml (o 2.0 ml) |
| 4.5 kg | 9.0 mg | 0.9 ml | 1.0 ml (o 2.0 ml) |

4. Retirar la suspensión en un dispensador.

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.

Retire la cantidad correcta de suspensión del primer recipiente.

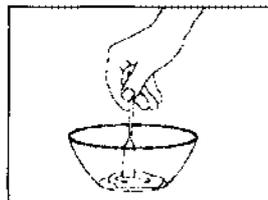
Añádala suavemente al segundo recipiente.

**5. Endulzar la mezcla y dársela al niño.**

Añada una cantidad pequeña de alimento endulzado (no más de una cucharita) al segundo recipiente.

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

Agite bien el alimento endulzado con la suspensión de Tamiflu.



0826

151

Dele inmediatamente al niño todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con la suspensión de Tamiflu).

Si queda algo en el segundo recipiente, enjuague el mismo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño la mezcla que quedó.

Dele al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto de la suspensión que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

MV

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

Tamiflu 75 mg cápsulas duras
Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Cuando no esté disponible Tamiflu polvo para suspensión oral fabricado para ser comercializado, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (véase el Prospecto de envase del producto). La preparación elaborada en la farmacia es la opción preferible para lactantes menores de 1 año de edad.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, la suspensión de Tamiflu se puede preparar en casa. Las instrucciones se indican a continuación.

Preparar Tamiflu suspensión para pacientes que no puedan tragar las cápsulas:

- **Si tiene la dosis correcta de cápsula para la dosis necesaria (como una cápsula de 30 mg para una dosis de 30 mg), puede hacer la suspensión abriendo la cápsula y agitando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharita de te (5 ml).**

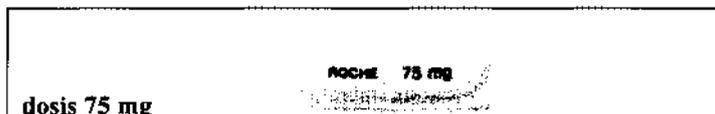
Esto es normalmente adecuado para lactantes y niños de 1 año o mayores (véase el Prospecto de envase del producto; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

- **Cuando se necesitan dosis más pequeñas, preparar la suspensión requiere más pasos.**

Esto es adecuado para niños pequeños que pesen poco y bebés que necesitan una dosis de Tamiflu de menos de 30 mg (véase el Prospecto de envase del producto; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Adultos, adolescentes (de 13 a 17 años), lactantes y niños de 1 año o mayores que pesan 40 kg o más

Preparar una dosis de 75 mg utilizando una cápsula de 75 mg



Esto es para adultos, adolescentes (de 13 a 17 años), lactantes y niños de 1 año o mayores que pesan más de 40 kg.

Para hacer una dosis exacta de Tamiflu suspensión, lleve a cabo tres pasos básicos.

0826



Se necesita:

- **Una cápsula de Tamiflu 75 mg.**
- **Unas tijeras afiladas.**
- **Dos recipientes pequeños:** (utilizar recipientes diferentes para cada niño).
- **Un dispensador oral de dosis:** para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml.
- **Cucharita de te (cucharita de 5 ml).**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.
Ejemplos: jarabes de chocolate o de cereza; salsa de postre, como caramelo; o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharadita de agua con tres cuartos [3/4] de una cucharadita con azúcar).

Cómo prepararlo en tres pasos:

1. Encontrar la dosis correcta.

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

Después, mire la columna de la derecha para ver el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única.

Se debe usar sólo las cápsulas de 75 mg para dosis de 75 mg. No intente preparar dosis de 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 30 mg o 45 mg. En su lugar utilice el tamaño de cápsula apropiado.

| <u>Peso</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Número de cápsulas</u> |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 40 kg y más | 75 mg | 1 cápsula |

Niños que pesan menos de 40 kg

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

2. Abrir la cápsula de Tamiflu 75 mg y verter todo el polvo.

Sostener una cápsula de 75 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

MV

Handwritten signature or initials.

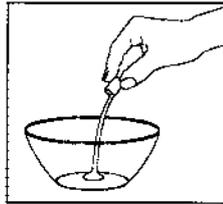
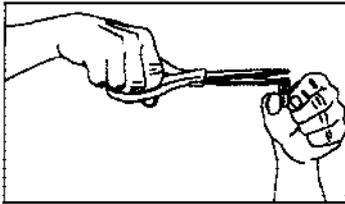
INVESTIFARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Handwritten signature of Viviana S. Rivas.

0826



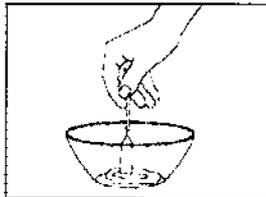
Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y ojos.



3. Endulzar la suspensión y dársela al paciente.

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharita) al polvo que está en el recipiente.

Esto es para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu. Agite bien la mezcla.



Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

Si queda algo de mezcla en el recipiente, enjuague el mismo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó.

Repita este procedimiento cada vez que necesite administrar el medicamento.

Lactantes y niños de 1 año o mayores que pesan menos de 40 kg

Para preparar dosis menores a 75 mg utilizando una cápsula de 75 mg.

Esto es para lactantes y niños que pesan menos de 40 kg, incluyendo todos los lactantes menores de 1 año de edad.

| | |
|---|---|
| <u>Lactantes y niños de 1 año o mayores y que pesan menos de 40 kg</u> | ROCHE 75 mg <small>ácido zanamivir</small> |
| | <u>+ 5 ml agua</u> |

| | |
|--|---|
| <u>Lactantes menores de 1 año de edad</u> | ROCHE 75 mg <small>ácido zanamivir</small> |
| | <u>+ 7,5 ml agua</u> |

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica
58

MV

Para hacer una dosis más pequeña de Tamiflu suspensión, lleve a cabo cinco pasos básicos.

Se necesita:

- **Una cápsula de Tamiflu 75 mg.**
- **Unas tijeras afiladas.**
- **Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño).**
- **Un dispensador oral de dosis para agua, dispensador de 5 ó 10 ml: véase debajo cuanta cantidad de agua es necesario utilizar.**
- **Un dispensador oral para la mezcla de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml.**
- **Cucharita de te (cucharita de 5 ml).**
- **Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu.**

Ejemplos: jarabes de chocolate o de cereza; salsa de postre, como caramelo; o leche condensada.

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

Cuanta cantidad de agua se necesita utilizar para la mezcla

| | |
|--|-----------------------------|
| <u>Niños de más de 12 meses que pesan menos de 40 kg</u> | <u>utilizar 5 ml agua</u> |
| <u>Niños de menos de 12 meses de Edad</u> | <u>utilizar 7,5 ml agua</u> |

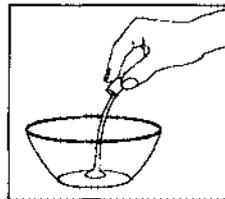
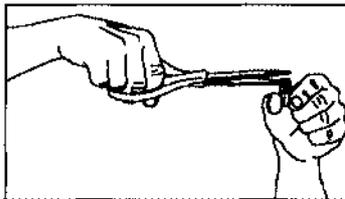
Cómo prepararlo en cinco pasos:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu 75 mg.

Sostener una cápsula de 75 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



2. Preparar una suspensión de polvo y agua.

Utilizar el primer dispensador para extraer 5 ml ó 7,5 ml de agua. Véase debajo cuanta cantidad de agua es necesario utilizar.

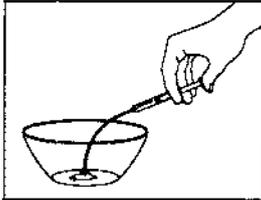
0826

000156

Después añádalo al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharita durante 2 minutos.

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



3. Encontrar la dosis correcta.

Ahora que tiene la suspensión de Tamiflu, mire las Tablas.

Primero busque en la columna de la derecha de la Tabla la edad del niño.

A continuación, busque en la columna de la izquierda de la Tabla el peso del niño.

Después, en la columna de la derecha de la Tabla mire la cantidad de Tamiflu suspensión que necesita.

Lactantes y niños de 1 año o mayores y que pesen menos de 40 kg:

| <u>Peso</u> (más próximo) | <u>Dosis</u> de Tamiflu | <u>Cantidad de suspensión</u> que hay que retirar | <u>Tamaño de dispensador</u> <u>a utilizar</u> (graduado en 0,1 ml) |
|------------------------------|----------------------------|--|---|
| <u>Hasta 15 kg</u> | <u>30,0 mg</u> | <u>2,0 ml</u> | <u>3,0 ml</u> |
| <u>15 a 23 kg</u> | <u>45,0 mg</u> | <u>3,0 ml</u> | <u>3,0 ml (o 5,0 ml)</u> |
| <u>23 a 40 kg</u> | <u>60,0 mg</u> | <u>4,0 ml</u> | <u>5,0 ml</u> |

MV

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica 60
Directora Técnica

0826

000157

Lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

| <u>Peso (más próximo)</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Cantidad de suspensión que hay que retirar</u> | <u>Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 4 kg | 10,0 mg | 1,0 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 4,5 kg | 11,25 mg | 1,1 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 5 kg | 12,5 mg | 1,3 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 5,5 kg | 13,75 mg | 1,4 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 6 kg | 15,0 mg | 1,5 ml | 2,0 ml (ó 3,0 ml) |
| 7 kg | 21,0 mg | 2,1 ml | 3,0 ml |
| 8 kg | 24,0 mg | 2,4 ml | 3,0 ml |
| 9 kg | 27,0 mg | 2,7 ml | 3,0 ml |
| más de 10 kg | 30,0 mg | 3,0 ml | 3,0 ml (ó 5,0 ml) |

Lactantes menores de 1 mes de edad:

| <u>Peso (más próximo)</u> | <u>Dosis de Tamiflu</u> | <u>Cantidad de mezcla que hay que retirar</u> | <u>Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)</u> |
|-------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 3 kg | 6,0 mg | 0,6 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |
| 3,5 kg | 7,0 mg | 0,7 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |
| 4 kg | 8,0 mg | 0,8 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |
| 4,5 kg | 9,0 mg | 0,9 ml | 1,0 ml (o 2,0 ml) |

61
INVESTI FARMA S.A.
 VIVIANA S. RIVAS
 Farmacéutica Bioquímica
 Directora Técnica

MV

FV

0826

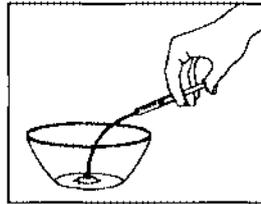
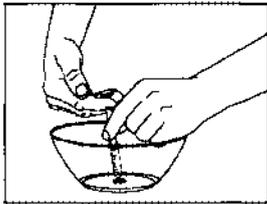
000158

4. Retirar la suspensión en un dispensador.

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.

Retire la cantidad correcta de suspensión del primer recipiente.

Añádala suavemente al segundo recipiente.

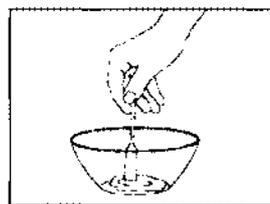


5. Endulzar la mezcla y dársela al niño.

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharita) al segundo recipiente.

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

Agite bien el alimento edulcorado con la suspensión de Tamiflu.



Dele inmediatamente al niño todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con la suspensión de Tamiflu).

Si queda algo en el segundo recipiente, enjuague el mismo con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño la mezcla que quedó.

Dcle al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto de la suspensión que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Fecha de la última revisión: Octubre 2012.

RI + CDS: 12.0S.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS 62
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

MV

