

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg de oseltamivir. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 periodo de dos días tras 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 (ver sección 5.1).

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico de gripe (ver sección 5.2).

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.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p. ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2).

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

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención 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 prevención, 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma 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.

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

Tratamiento: La dosis oral recomendada es de 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 post-exposición: La dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al 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.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez al 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:

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

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

Prevención post-exposición: La posología recomendada de Tamiflu para la prevención post-exposición es:

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

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: la prevención 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 (graduada en ml) podrían dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación (ver sección 6.6).

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 al día y los 3 mg/kg dos veces al 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 (ver sección 5.2). Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para el tratamiento de lactantes menores de 1 año:

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

* No hay datos disponibles 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.

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

Prevención post-exposición

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:

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

* 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 postmenstrual inferior a 37 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Ver sección 6.6 para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al 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 aclaramiento 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.

Prevención 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 siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 60 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada 2 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 a la semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento 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 de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Se ha evaluado una mayor duración de la profilaxis estacional de la gripe, hasta 12 semanas, en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención 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 (ver sección 5.1). 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.

Afección médica grave concomitante

No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 5.1).

Enfermedad cardíaca / respiratoria

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante 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 sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y postautorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

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

Fertilidad

Según los datos preclínicos, no hay evidencia de que Tamiflu tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 inmunodeprimidos (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 fue 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 pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas en raras ocasiones: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (ver sección 4.4 para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

En la Tabla 1 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 al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al 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 al 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 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor de garganta, Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor del tracto abdominal superior), Dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las extremidades		

Tratamiento y prevención 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 al día en un ensayo de profilaxis post-exposición 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 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en función de la edad/peso [30 mg a 75 mg una vez al día])

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Otitis media		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos oculares		Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)		
Trastornos auditivos y del laberinto		Dolor de oídos	Trastornos de la membrana del tímpano	
Trastornos torácicos y mediastínicos	Tos, Congestión nasal	Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), Dispepsia, Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)	

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.

Ha habido notificaciones postcomercialización 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)

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 post-comercialización.

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, ej. 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.

Pacientes inmunodeprimidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, 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.

4.9 Sobredosis

Se han recibido notificaciones de sobredosis con Tamiflu en estudios clínicos y durante el periodo postcomercialización. En la mayoría de los casos en los que se notificó sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas tras sobredosis fueron similares en naturaleza y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de Tamiflu que se describen en la sección 4.8 Reacciones adversas.

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato 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 por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato 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 humanos con 75 mg dos veces al 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 2,6 nM. Se han observado en los estudios 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 de 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 al 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 sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 ($\geq 37,8^{\circ}C$) 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 53,6 % fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración 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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos 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 coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal adquirida naturalmente se ha demostrado en un ensayo de prevención post-exposición en familias y en dos ensayos de prevención 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 y varía dentro de una región y de una a otra estación, por tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 - 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de sujetos 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 estatus de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención 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 prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 - 94,9; p = 0,0206]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 - 24) y 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.

Prevención 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 al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción [IC 95 %: 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) durante un brote de gripe en la población. El NNT en este ensayo fue de 28 (IC 95 %: 24-50).

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62).

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (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 (95 % CI -2,3 % - 4,1 %; p = 0,772).

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

Resistencia a oseltamivir

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

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 estudios.

En los estudios clínicos realizados hasta la fecha en la prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos.

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 inmunodeprimidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con

oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. 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 oseltamivir carboxilato es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato 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 P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), 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.

Poblaciones especiales

Niños

Lactantes menores de 1 año: 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 al día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg dos veces al 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 (ver secciones 4.1 y 4.2). 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 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 se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la 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 (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de oseltamivir fosfato dos veces al día, durante 5 días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

De 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 (ver sección 4.2).

5.3 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 típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a 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 a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre- y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición en 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 el 15 al 20 % de la de la madre.

En ratas en periodo 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 tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos.

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz)

Talco

Povidona

Croscarmelosa sódica

Estearilfumarato sódico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca

Dióxido de titanio (E171)

FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

7 años

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

Validez de 3 semanas almacenado por debajo de 25°C.

Validez de 6 semanas entre 2°C-8°C

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación de la suspensión preparada en la farmacia, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

Envase con 10 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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. Se puede encontrar información detallada sobre la preparación en casa en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “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 siguiente tabla:

Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de -15 mg/ml- elaborado en función del peso del paciente

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

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior: 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 siguiente tabla:

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

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	29 ml
40 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar 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.

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 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, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla 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

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

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

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, sirope de chocolate, sirope 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 siguiente tabla:

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

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

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

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

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

* No se puede utilizar un número exacto de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice 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, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla 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

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

Tabla 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

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

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 (ver 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 cucharilla. Para enmascarar el sabor amargo se puede utilizar por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate o 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 tras 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. Se pueden encontrar las instrucciones detalladas en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “Preparación de Tamiflu suspensión en casa”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 45 mg de oseltamivir. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción “ROCHE” y una tapa opaca gris con la inscripción “45 mg”. Las inscripciones son de color azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 periodo de dos días tras 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 (ver sección 5.1).

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico de gripe (ver sección 5.2).

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.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p. ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2).

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

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención 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 prevención, 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma 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.

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

Tratamiento: La dosis oral recomendada es de 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 post-exposición: La dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al 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.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población:

La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez al día hasta 6 semanas.

Lactantes y niños de 1 año o mayores:

Para 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:

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

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

Prevención post-exposición: La posología recomendada de Tamiflu para la prevención post-exposición es:

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

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: la prevención 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 (graduada en ml) podrían dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación (ver sección 6.6).

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 al día y los 3 mg/kg dos veces al 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 (ver sección 5.2). Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para el tratamiento de lactantes menores de 1 año:

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

* No hay datos disponibles 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.

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

Prevención post-exposición: 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:

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

* 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 postmenstrual inferior a 37 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Ver sección 6.6 para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al 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 aclaramiento 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.

Prevención 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 siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 60 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada 2 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 a la semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento 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 de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Se ha evaluado una mayor duración de la profilaxis estacional de la gripe, hasta 12 semanas, en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene

solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención 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 (ver sección 5.1). 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.

Afección médica grave concomitante

No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 5.1).

Enfermedad cardíaca / respiratoria

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante 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 sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y postautorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

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

Fertilidad

Según los datos preclínicos, no hay evidencia de que Tamiflu tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 inmunodeprimidos (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 fue 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 pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas en raras ocasiones: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (ver sección 4.4 para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

En la Tabla 1 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 al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al 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 al 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 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor de garganta, Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor del tracto abdominal superior), Dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las extremidades		

Tratamiento y prevención 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 al día en un ensayo de profilaxis post-exposición 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 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en base a edad/peso [30 mg a 75 mg una vez al día])

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Otitis media		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos oculares		Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)		
Trastornos auditivos y del laberinto		Dolor de oídos	Trastornos de la membrana del tímpano	
Trastornos torácicos y mediastínicos	Tos, Congestión nasal	Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), Dispepsia, Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)	

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.

Ha habido notificaciones postcomercialización 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)

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 postcomercialización.

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, ej. 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.

Pacientes inmunodeprimidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, 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.

4.9 Sobredosis

Se han recibido notificaciones de sobredosis con Tamiflu en estudios clínicos y durante el periodo postcomercialización. En la mayoría de los casos en los que se notificó sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas tras sobredosis fueron similares en naturaleza y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de Tamiflu que se describen en la sección 4.8 Reacciones adversas.

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato 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 por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato 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 humanos con 75 mg dos veces al 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 2,6 nM. Se han observado en los estudios 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 de 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 cardiaca 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 al 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 sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardiaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 cardiaca 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 ($\geq 37,8^{\circ}C$) 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 53,6 % fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración 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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos 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 ($\geq 37,8$ °C), tos y coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal adquirida naturalmente se ha demostrado en un ensayo de prevención post-exposición en familias y en dos ensayos de prevención 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 y varía dentro de una región y de una a otra estación, por tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 - 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de sujetos 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 estatus de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención 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 prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 - 94,9; p = 0,0206]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 - 24) y 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.

Prevención 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 al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción [IC 95 %: 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) durante un brote de gripe en la población. El NNT en este ensayo fue de 28 (IC 95 %: 24-50).

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62).

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (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 (95 % CI -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 estudios clínicos realizados por Roche. Todos aquellos pacientes que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir lo hicieron de forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo de forma natural sin que se observara deterioro clínico.

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 estudios.

En los estudios clínicos realizados hasta la fecha en la prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos.

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 inmunodeprimidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con

oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. 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 oseltamivir carboxilato es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato 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 P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), 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.

Poblaciones especiales

Niños

Lactantes menores de 1 año: 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 niños mayores de 1 año de edad. Los resultados demuestran que dosis de 3 mg/kg dos veces al día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg dos veces al 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 (ver secciones 4.1 y 4.2). 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 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 se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la 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 (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de oseltamivir fosfato dos veces al día, durante 5 días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

De 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 (ver sección 4.2).

5.3 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 típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a 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 a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre- y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición en 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 el 15 al 20 % de la de la madre.

En ratas en periodo 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 tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos.

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.340 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz)

Talco

Povidona

Croscarmelosa sódica

Estearilfumarato sódico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro negro (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca

Dióxido de titanio (E171)

FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

7 años

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

Validez de 3 semanas almacenado por debajo de 25°C.

Validez de 6 semanas entre 2°C-8°C

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación de la suspensión preparada en la farmacia, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

Envase con 10 cápsulas

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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. Se puede encontrar información detallada sobre la preparación en casa en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección "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 g/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 siguiente tabla:

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

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

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior: 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 siguiente tabla:

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

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	29 ml
40 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar 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.

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 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, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla 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

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

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

Para medir cantidades pequeñas de suspensión preparada en la farmacia 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, sirope de chocolate, sirope 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 siguiente tabla:

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

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

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

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

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

* No se puede utilizar un número exacto de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice 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, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla 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

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

Tabla 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

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

Para medir cantidades pequeñas de suspensión preparada en la farmacia 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 (ver instrucciones detalladas arriba). Si la suspensión de la farmacia tampoco está disponible, la suspensión 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 dosis requerida, la dosis se obtiene abriendo la cápsula y mezclando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharilla. Para enmascarar el sabor amargo se puede utilizar por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate o 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 tras 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 preparar la suspensión de Tamiflu. Se pueden encontrar las instrucciones detalladas en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “Preparación de Tamiflu suspensión en casa”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg de oseltamivir. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción “ROCHE” y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción “75 mg”. Las inscripciones son de color azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 periodo de dos días tras 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 (ver sección 5.1).

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico de gripe (ver sección 5.2).

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.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p. ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2).

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

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención 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 prevención, 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma 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.

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

Tratamiento: La dosis oral recomendada es de 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 post-exposición: La dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al 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.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población:

La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez al 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:

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

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

Prevención post-exposición: La posología recomendada de Tamiflu para la prevención post-exposición es:

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

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: la prevención 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 (graduada en ml) podrían dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación (ver sección 6.6).

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 al día y los 3 mg/kg dos veces al 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 (ver sección 5.2). Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para el tratamiento de lactantes menores de 1 año:

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

* No hay datos disponibles 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.

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

Prevención post-exposición

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:

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

* 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 postmenstrual inferior a 37 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Ver sección 6.6 para las instrucciones sobre cómo preparar la formulación extemporánea.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al 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 aclaramiento 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.

Prevención 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 siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 60 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada 2 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 a la semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento 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 de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Se ha evaluado una mayor duración de la profilaxis estacional de la gripe, hasta 12 semanas, en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención 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 (ver sección 5.1). 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.

Afección médica grave concomitante

No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 5.1).

Enfermedad cardíaca / respiratoria

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante 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 sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y postautorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

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

Fertilidad

Según los datos preclínicos, no hay evidencia de que Tamiflu tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 inmunodeprimidos (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 fue 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 pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas en raras ocasiones: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (ver sección 4.4 para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

En la Tabla 1 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 al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al 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 al 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 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor de garganta, Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor del tracto abdominal superior), Dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las extremidades		

Tratamiento y prevención 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 al día en un ensayo de profilaxis post-exposición 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 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en base a edad/peso [30 mg a 75 mg una vez al día])

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Otitis media		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos oculares		Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)		
Trastornos auditivos y del laberinto		Dolor de oídos	Trastornos de la membrana del tímpano	
Trastornos torácicos y mediastínicos	Tos, Congestión nasal	Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), Dispepsia, Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)	

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.

Ha habido notificaciones postcomercialización 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 hepato biliares

Trastornos del sistema hepato biliar, 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)

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 postcomercialización.

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, ej. 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.

Pacientes inmunodeprimidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, 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.

4.9 Sobredosis

Se han recibido notificaciones de sobredosis con Tamiflu en estudios clínicos y durante el periodo postcomercialización. En la mayoría de los casos en los que se notificó sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas tras sobredosis fueron similares en naturaleza y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de Tamiflu que se describen en la sección 4.8 Reacciones adversas.

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato 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 por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato 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 humanos con 75 mg dos veces al 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 2,6 nM. Se han observado en los estudios 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 de 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 al 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 sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 ($\geq 37,8^{\circ}C$) 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 53,6 % fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración 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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos 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 coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal adquirida naturalmente se ha demostrado en un ensayo de prevención post-exposición en familias y en dos ensayos de prevención 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 y varía dentro de una región y de una a otra estación, por tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 - 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de sujetos 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 estatus de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención 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 prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 - 94,9; p = 0,0206]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 - 24) y 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.

Prevención 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 al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción [IC 95 %: 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) durante un brote de gripe en la población. El NNT en este ensayo fue de 28 (IC 95 %: 24-50).

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62).

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (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 (95 % CI -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 de forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo de forma natural sin que se observara deterioro clínico.

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 prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos.

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 inmodeprimidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. 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 oseltamivir carboxilato es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato 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 P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), 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.

Poblaciones especiales

Niños

Lactantes menores de 1 año: 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 al día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg dos veces al 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 (ver secciones 4.1 y 4.2). 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 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 se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la 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 (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de oseltamivir fosfato dos veces al día, durante 5 días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

De 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 (ver sección 4.2).

5.3 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 típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a 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 a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre- y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición en 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 el 15 al 20 % de la de la madre.

En ratas en periodo 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 tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos.

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz)

Talco

Povidona

Croscarmelosa sódica

Estearilfumarato sódico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca

Dióxido de titanio (E171)

FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

7 años

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

Validez de 3 semanas almacenado por debajo de 25°C.

Validez de 6 semanas entre 2°C-8°C

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación de la suspensión preparada en la farmacia, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

Envase con 10 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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. Se puede encontrar información detallada sobre la preparación en casa en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “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 g/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 siguiente tabla:

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

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

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,1% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior: 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 siguiente tabla:

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

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	29 ml
40 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar 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.

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 polietilentereftalato (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, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique "Agitar Suavemente Antes de Usar"
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla 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

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

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

Para medir cantidades pequeñas de suspensión preparada en la farmacia 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, sirope de chocolate, sirope 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 siguiente tabla:

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

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

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

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

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

* No se puede utilizar un número exacto de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice 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, oseltamivir fosfato, se disuelve fácilmente en el vehículo especificado y, por consiguiente, forma una solución uniforme).
9. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
10. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de medicamento tras la finalización del tratamiento por parte del paciente.
11. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla 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

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

Tabla 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

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

Para medir cantidades pequeñas de suspensión preparada en la farmacia 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 (ver 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 dosis requerida, la dosis se obtiene abriendo la cápsula y mezclando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharilla. Para enmascarar el sabor amargo se puede utilizar por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate o 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 tras 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 preparar la suspensión de Tamiflu. Se pueden encontrar las instrucciones detalladas en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “Preparación de Tamiflu suspensión en casa”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión reconstituida contiene 6 mg de oseltamivir.

Un frasco de suspensión reconstituida (65 ml) contiene 390 mg de oseltamivir.

Excipientes con efecto conocido:

5 ml de suspensión de oseltamivir libera 0,9 g de sorbitol.

7,5 ml de suspensión de oseltamivir libera 1,3 g de sorbitol.

10 ml de suspensión de oseltamivir libera 1,7 g de sorbitol.

12,5 ml de suspensión de oseltamivir libera 2,1 g de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 periodo de dos días tras 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 (ver sección 5.1).

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico de gripe (ver sección 5.2).

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.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p. ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2)

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

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención 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 prevención, 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

Tratamiento

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

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

Para lactantes y niños de 1 año o mayores: La dosis recomendada de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral se indica en la siguiente tabla. Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu 6 mg/ml suspensión.

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

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
10 kg a 15 kg	30 mg dos veces al día	5 ml dos veces al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día	7,5 ml dos veces al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día	10 ml dos veces al día
> 40 kg	75 mg dos veces al día	12,5 ml dos veces al día

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

Para lactantes menores de 1 año de edad: Durante un brote pandémico de gripe la dosis recomendada para el tratamiento de niños menores de 12 meses de edad está entre 2 mg/kg dos veces al día y 3 mg/kg dos veces al día. Esto se basa en los datos escasos de farmacocinética que indican que con esas dosis en la mayoría de los pacientes se obtienen concentraciones plasmáticas del fármaco similares a aquellas que son clínicamente eficaces en niños mayores y adultos (ver sección 5.2).

En caso de pandemia, se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 12 meses de edad que requieran de 6 mg a 18 mg de oseltamivir. Se debe dar información a los padres de los pacientes o a sus cuidadores sobre dónde pueden conseguir el dispensador oral de 3 ml.

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños de 0 a 30 días de edad: 2 mg/kg dos veces al día

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
3 kg	6 mg dos veces al día	1,0 ml dos veces al día
3,5 kg	7 mg dos veces al día	1,2 ml dos veces al día
4 kg	8 mg dos veces al día	1,3 ml dos veces al día
4,5 kg	9 mg dos veces al día	1,5 ml dos veces al día

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños de 31 a 90 días de edad: 2,5 mg/kg dos veces al día

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
4 kg	10 mg dos veces al día	1,7 ml dos veces al día
4,5 kg	11,25 mg dos veces al día	1,9 ml dos veces al día
5 kg	12,5 mg dos veces al día	2,1 ml dos veces al día
5,5 kg	13,75 mg dos veces al día	2,3 ml dos veces al día
6 kg	15 mg dos veces al día	2,5 ml dos veces al día
6,5 kg	16,25 mg dos veces al día	2,7 ml dos veces al día

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños de 91 a < 365 días de edad: 3 mg/kg dos veces al día

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
6 kg	18 mg dos veces al día	3,0 ml dos veces al día
7 kg	21 mg dos veces al día	3,5 ml dos veces al día
8 kg	24 mg dos veces al día	4,0 ml dos veces al día
9 kg	27 mg dos veces al día	4,5 ml dos veces al día
10 kg	30 mg dos veces al día	5,0 ml dos veces al día

No hay datos disponibles sobre la administración de Tamiflu en niños menores de un mes de edad.

La administración de Tamiflu a niños menores de un año de edad debe ser según el criterio del médico después de considerar el beneficio potencial del tratamiento versus cualquier riesgo potencial para el niño.

Estas recomendaciones posológicas según la edad no son para niños prematuros, es decir, para aquellos con una edad postmenstrual inferior a 37 semanas. Los datos disponibles para estos pacientes en los que se podría requerir una posología diferente debido a la inmadurez fisiológica de sus funciones son insuficientes.

Prevención

Prevención post-exposición

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

Para lactantes y niños de 1 año o mayores: Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu 6 mg/ml suspensión.

La posología recomendada de Tamiflu para la prevención post-exposición es:

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
10 kg a 15 kg	30 mg una vez al día	5 ml una vez al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez al día	7,5 ml una vez al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día	10 ml una vez al día
> 40 kg	75 mg una vez al día	12,5 ml una vez al día

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

Para lactantes menores de 1 año de edad: Durante un brote pandémico de gripe la dosis recomendada para la profilaxis de niños menores de 12 meses de edad es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta se basa en los datos clínicos en niños > 1 año de edad y adultos que muestran que la dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis diaria de tratamiento es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe.

En caso de pandemia, se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 12 meses de edad que requieran de 6 mg a 18 mg de oseltamivir. Se debe dar información a los padres de los pacientes o a sus cuidadores sobre dónde pueden conseguir el dispensador oral de 3 ml.

Se recomienda la siguiente posología en función del peso para lactantes menores de 1 año de edad:

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños de 0 a 30 días de edad: 2 mg/kg una vez al día

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
3 kg	6 mg una vez al día	1,0 ml una vez al día
3,5 kg	7 mg una vez al día	1,2 ml una vez al día
4 kg	8 mg una vez al día	1,3 ml una vez al día
4,5 kg	9 mg una vez al día	1,5 ml una vez al día

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños de 31 a 90 días de edad: 2,5 mg/kg una vez al día

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
4 kg	10 mg una vez al día	1,7 ml una vez al día
4,5 kg	11,25 mg una vez al día	1,9 ml una vez al día
5 kg	12,5 mg una vez al día	2,1 ml una vez al día
5,5 kg	13,75 mg una vez al día	2,3 ml una vez al día
6 kg	15 mg una vez al día	2,5 ml una vez al día
6,5 kg	16,25 mg una vez al día	2,7 ml una vez al día

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños de 91 a < 365 días de edad: 3 mg/kg una vez al día

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días	Cantidad de suspensión oral a administrar
6 kg	18 mg una vez al día	3,0 ml una vez al día
7 kg	21 mg una vez al día	3,5 ml una vez al día
8 kg	24 mg una vez al día	4,0 ml una vez al día
9 kg	27 mg una vez al día	4,5 ml una vez al día
10 kg	30 mg una vez al día	5,0 ml una vez al día

No hay datos disponibles sobre la administración de Tamiflu en niños menores de 1 mes de edad.

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad debe ser según el criterio del médico después de considerar el beneficio potencial del tratamiento versus cualquier riesgo potencial para el niño.

Estas recomendaciones posológicas según la edad no son para niños prematuros, es decir, para aquellos con una edad postmenstrual inferior a 37 semanas. Los datos disponibles para estos pacientes en los que se podría requerir una posología diferente debido a la inmadurez fisiológica de sus funciones son insuficientes.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al 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 aclaramiento 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.

Prevención 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 siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 60 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada 2 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 a la semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento 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 (12 años o menores) con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Se ha evaluado una mayor duración de la profilaxis estacional de la gripe hasta 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Para dosificar, se incluye un dispensador oral de 10 ml dentro de la caja.

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención 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 (ver sección 5.1). 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.

Afección concomitante grave

No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 5.1).

Enfermedad cardíaca / respiratoria

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 (ver sección 4.8).

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

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante 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 sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y postautorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

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

Fertilidad

Según los datos preclínicos, no hay evidencia de que Tamiflu tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 inmunodeprimidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 en tratamiento 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 fue 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 pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas en raras ocasiones: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (ver sección 4.4 para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en la tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

En la Tabla 1 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 al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al 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 al 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 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Sistema de clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor de garganta, Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor abdominal superior), Dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis

Sistema de clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las extremidades		

Tratamiento y prevención 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 al día en un ensayo de profilaxis post-exposición 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 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en base a edad/peso [30 mg a 75 mg una vez al día])

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Otitis media		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos oculares		Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)		
Trastornos auditivos y del laberinto		Dolor de oídos	Trastornos de la membrana del tímpano	
Trastornos torácicos y mediastínicos	Tos, Congestión nasal	Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), Dispepsia, Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)	

Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: 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.

Ha habido notificaciones postcomercialización 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 hepato biliarios

Frecuencia no conocida: Trastornos del sistema hepato biliario, 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)

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 postcomercialización.

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, ej. 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.

Pacientes inmunodeprimidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, 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.

4.9 Sobredosis

Se han recibido notificaciones de sobredosis con Tamiflu en estudios clínicos y durante el periodo postcomercialización. En la mayoría de los casos en los que se notificó sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas tras sobredosis fueron similares en naturaleza y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de Tamiflu que se describen en la sección 4.8 Reacciones adversas.

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato 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 por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato 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 humanos con 75 mg dos veces al 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 2,6 nM. Se han observado en los estudios 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 de 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 $\geq 37,8$ °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 al 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 sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 ($\geq 37,8$ °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 53,6 % fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración 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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos 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 coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal adquirida naturalmente se ha demostrado en un ensayo de prevención post-exposición en familias y en dos ensayos de prevención 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 y varía dentro de una región y de una a otra estación, por tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día, se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de sujetos 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 estatus de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención 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 prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 – 94,9; p = 0,0206]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 – 24) y 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.

Prevención 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 al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción [IC 95 %: 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) durante un brote de gripe en la población. El NNT en este ensayo fue de 28 (IC 95 %: 24-50).

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62).

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (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 (95 % CI -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 de forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo de forma natural sin que se observara deterioro clínico.

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 prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos.

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 inmoderados cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. 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 oseltamivir carboxilato, es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato 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 P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), 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.

Poblaciones especiales

Niños

Lactantes menores de 1 año de edad: 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 al día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg dos veces al 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 (ver secciones 4.1 y 4.2). 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 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 se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la 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 (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de oseltamivir fosfato dos veces al día, durante 5 días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

De 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 (ver sección 4.2).

5.3 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 típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a 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 a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre- y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición en 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 el 15 al 20 % de la de la madre.

En ratas en periodo 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 tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos.

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E420)

Citrato de sodio dihidrogenado (E331[a])

Goma xantán (E415)

Benzoato de sodio (E211)

Sacarina sódica (E954)

Dióxido de titanio (E171)

Aroma de *tutti-frutti* (incluyendo maltodextrinas [maíz], propilenglicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales [principalmente de sabor a plátano, piña y melocotón])

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la reconstitución, conservar por debajo de 25°C durante 10 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para condiciones de almacenamiento tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de polipropileno de seguridad a prueba de niños) con 13 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico, un dispensador oral de plástico de 10 ml y un vaso medidor de plástico para la reconstitución. Tamaño de envase, 1 frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Preparación de la suspensión oral:

1. Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desprender el polvo.
2. Medir 55 ml de agua llenando el vaso medidor hasta el nivel indicado (vaso medidor incluido en la caja).
3. Añadir los 55 ml de agua dentro el frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
4. Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.

5. Cerrar totalmente el frasco con el tapón (sobre la parte superior del adaptador). Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión reconstituida contiene 12 mg de oseltamivir.

Un frasco de suspensión reconstituida (75 ml) contiene 900 mg de oseltamivir.

Excipientes con efecto conocido:

Un frasco de 30 g de Tamiflu polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol.

30 mg de suspensión de oseltamivir libera 0,9 g de sorbitol.

45 mg de suspensión de oseltamivir libera 1,3 g de sorbitol.

60 mg de suspensión de oseltamivir libera 1,7 g de sorbitol.

75 mg de suspensión de oseltamivir libera 2,1 g de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 periodo de dos días tras 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 (ver sección 5.1).

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico de gripe (ver sección 5.2).

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.

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 1 año o mayores tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de Tamiflu en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (p. ej. en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 1 año o mayores.
- Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2)

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

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención 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 prevención, 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 (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

Para lactantes menores de 1 año de edad: Esta presentación no es adecuada para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad. Para información, ver secciones más abajo.

Tratamiento

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

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

Para lactantes y niños de 1 año o mayores: La dosis recomendada de Tamiflu suspensión oral se indica en la siguiente tabla. Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión.

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

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

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

Para lactantes menores de 1 año de edad: Esta presentación (Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral) no es adecuada ya que la jeringa incluida en el envase (graduada en mg) no permite un ajuste correcto de la dosis y el uso de jeringas graduadas en ml podría dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación. En ausencia de una presentación adecuada, se debe utilizar preferentemente la preparación elaborada en la farmacia. Por favor, consulte la Ficha Técnica de las cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg (sección 6.6).

Prevención

Prevención post-exposición

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

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

La posología recomendada de Tamiflu para la prevención post-exposición es:

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

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

Para lactantes menores de 1 año de edad: Esta presentación (Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral) no es adecuada ya que la jeringa incluida en el envase (graduada en mg) no permite un ajuste correcto de la dosis y el uso de jeringas graduadas en ml podría dar lugar a imprecisiones inaceptables en la dosificación. En ausencia de una presentación adecuada, se debe utilizar preferentemente la preparación elaborada en la farmacia. Por favor, consulte la Ficha Técnica de las cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg (sección 4.2).

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos y adolescentes (de 13 a 17 años) con insuficiencia renal moderada o grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al 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 aclaramiento 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.

Prevención 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 siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 60 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada 2 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 a la semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC); se espera que el aclaramiento 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 (12 años o menores) con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Se ha evaluado una mayor duración de la profilaxis estacional de la gripe hasta 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

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

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 5.1).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención 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 (ver sección 5.1). 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.

Afección grave concomitante

No hay información disponible respecto a la seguridad y eficacia de oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

Pacientes inmunodeprimidos

No se ha establecido firmemente la eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 5.1).

Enfermedad cardíaca / respiratoria

No se ha establecido la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de sujetos con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver sección 5.1).

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adolescentes (de 13 a 17 años) y adultos con alteración renal grave. No existen datos suficientes en lactantes y niños (de 1 año o mayores) con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 (ver sección 4.8).

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

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probenecid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante 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 sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Aunque se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, existen pocos datos procedentes de las notificaciones de estudios observacionales retrospectivos y postautorización. Estos datos junto con los procedentes de estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Las mujeres embarazadas pueden tomar Tamiflu, tras considerar la información de seguridad disponible, la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante y la enfermedad subyacente de la mujer embarazada.

Lactancia

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

Fertilidad

Según los datos preclínicos, no hay evidencia de que Tamiflu tenga un efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 inmunodeprimidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 en tratamiento 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 pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

Desde la comercialización de oseltamivir, se han notificado las siguientes reacciones adversas raras clínicamente importantes: reacciones anafilácticas y anafilactoides, trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia), edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, hemorragia gastrointestinal y trastornos neuropsiquiátricos (ver sección 4.4 para trastornos neuropsiquiátricos).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente ($\geq 1\%$) en los ensayos de tratamiento y prevención en adultos/adolescentes con la dosis recomendada (75 mg dos veces al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al 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 al 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 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardiacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos		Tos,		

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
torácicos y mediastínicos		Dolor de garganta, Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor abdominal superior), Dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica
Trastornos hepato biliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las articulaciones		

Tratamiento y prevención 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 al día en un ensayo de profilaxis post-exposición 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 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en niños (dosis en base a edad/peso [30 mg a 75 mg una vez al día])

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Otitis media		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		
Trastornos oculares		Conjuntivitis (incluyendo enrojecimiento de los ojos, lagrimeo y dolor ocular)		
Trastornos auditivos y del laberinto		Dolor de oídos	Trastornos de la membrana del tímpano	
Trastornos torácicos y mediastínicos	Tos, Congestión nasal	Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior), Dispepsia, Náuseas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis (incluyendo dermatitis alérgica y atópica)	

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.

Ha habido notificaciones postcomercialización 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)

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 postcomercialización.

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, ej. 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.

Pacientes inmunodeprimidos

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, 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.

4.9 Sobredosis

Se han recibido notificaciones de sobredosis con Tamiflu en estudios clínicos y durante el periodo postcomercialización. En la mayoría de los casos en los que se notificó sobredosis, no se notificaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas tras sobredosis fueron similares en naturaleza y distribución a las observadas con dosis terapéuticas de Tamiflu que se describen en la sección 4.8 Reacciones adversas.

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

Oseltamivir fosfato 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 por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato 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 humanos con 75 mg dos veces al 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 2,6 nM. Se han observado en los estudios 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 de 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 $\geq 37,8$ °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 al 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 sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al 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 ($\geq 37,8$ °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 53,6 % fueron positivos para el virus influenza. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración 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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos 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 coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

La eficacia de oseltamivir en la prevención de la enfermedad gripal adquirida naturalmente se ha demostrado en un ensayo de prevención post-exposición en familias y en dos ensayos de prevención 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 y varía dentro de una región y de una a otra estación, por tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

Prevención post-exposición: En un ensayo en contactos (12,6 % vacunados frente a la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con oseltamivir 75 mg una vez al día, se inició dentro de los 2 días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto, y se continuó durante siete días. La enfermedad gripal 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). El número necesario de sujetos 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 estatus de infección en el caso manifiesto.

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención 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 prevención a un 7 % (10/135) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 11 % (9/84) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 7 % (7/104) en el grupo que recibió prevención (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 prevención a un 4 % (2/47) en el grupo que recibió prevención (reducción del 80,1 % [IC 95 %: 22,0 – 94,9; p = 0,0206]). El NNT para la población total pediátrica fue de 9 (IC 95 %: 7 – 24) y 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.

Prevención 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 al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad gripal clínica de 25/519 (4,8 %) en el grupo de placebo a 6/520 (1,2 %) en el grupo de oseltamivir (76 % de reducción [IC 95 %: 1,6 - 5,7; p = 0,0006]) durante un brote de gripe en la población. El NNT en este ensayo fue de 28 (IC 95 %: 24-50).

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al 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 de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 %: 1,5 - 6,6; p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62).

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (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 (95 % CI -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 de forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo de forma natural sin que se observara deterioro clínico.

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 prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) en sujetos inmunocompetentes. No se observó resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos.

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 inmodeprimidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con

oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento.

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. 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 oseltamivir carboxilato, es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de oseltamivir carboxilato a las proteínas del plasma humano es despreciable (aprox. 3 %).

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato 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 P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

La fracción absorbida de oseltamivir se elimina principalmente (> 90 %) mediante su conversión en oseltamivir carboxilato que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de oseltamivir carboxilato disminuyen con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la tasa de filtración glomerular (7,5 l/h), 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.

Poblaciones especiales

Niños

Lactantes menores de 1 año de edad: No se dispone de datos suficientes de farmacocinética y seguridad en niños 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 al día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg dos veces al 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 (ver secciones 4.1 y 4.2). 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 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 se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la 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 (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de oseltamivir fosfato dos veces al día, durante 5 días, a pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal demostró que la exposición a oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, ver sección 4.2.

Insuficiencia hepática

De 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 (ver sección 4.2).

5.3 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 típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a 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 a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre- y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición en 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 el 15 al 20 % de la de la madre.

En ratas en periodo 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 tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos.

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas 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).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E420)

Citrato de sodio dihidrogenado (E331[a])

Goma xantán (E415)

Benzoato de sodio (E211)

Sacarina sódica (E954)

Dióxido de titanio (E171)

Aroma de *tutti-frutti* (incluyendo maltodextrinas [maíz], propilenglicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales [principalmente de sabor a plátano, piña y melocotón])

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la reconstitución, almacenar por debajo de 25°C durante 10 días o en nevera (2°C – 8°C) durante 17 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para condiciones de almacenamiento tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de polipropileno de seguridad a prueba de niños) con 30 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico, un dispensador oral de plástico y un vaso medidor de plástico para la reconstitución. Tamaño de envase, un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

Preparación de la suspensión oral:

1. Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desprender el polvo.
2. Medir 52 ml de agua llenando el vaso medidor hasta el nivel indicado (vaso medidor incluido en la caja).
3. Añadir los 52 ml de agua dentro el frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
4. Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
5. Cerrar totalmente el frasco con el tapón (sobre la parte superior del adaptador). Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002
Fecha de la última renovación: 20 junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

B CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

IPSs

El TAC continuará presentando anualmente los IPS (fecha de cierre de datos 21 de Septiembre) a menos que el CHMP especifique lo contrario.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El TAC asegurará que al lanzamiento de Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral, todos los especialistas que puedan prescribir o utilizar Tamiflu, reciban una carta de Comunicación al Profesional Sanitario Directo, cuyo texto se adjunta al informe de evaluación del CHMP. EL TAC acordará el plan de comunicación de dicha carta con la Autoridad Nacional Competente en los Estados Miembros donde la carta vaya a ser distribuida.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas duras
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg de oseltamivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 30 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas
Oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas duras
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 45 mg de oseltamivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 45 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas
Oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas duras
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg de oseltamivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 75 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas
Oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco contiene 390 mg de oseltamivir. El volumen final de la suspensión es de 65 ml tras la reconstitución en el frasco. Cada ml de suspensión contiene 6 mg de oseltamivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol.

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 frasco
También contiene 1 adaptador de plástico del frasco, 1 vaso medidor de plástico (55 ml) y 1 dispensador oral de plástico de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral después de su reconstitución
Agitar bien el frasco antes de usarlo
Advertencia: el dispensador está graduado en mililitros (ml)

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C
Después de la reconstitución, conservar por debajo de 25°C durante 10 días

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral después de su reconstitución
Agitar bien el frasco antes de usarlo

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

El volumen de la suspensión reconstituida es 65 ml
1 ml contiene 6 mg de oseltamivir

6. OTROS

Polvo: no conservar por encima de 30°C
Suspensión oral: conservar por debajo de 25°C durante 10 días

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco contiene 900 mg de oseltamivir. El volumen final de la suspensión es de 75 ml tras la reconstitución en el frasco. Cada ml de suspensión contiene 12 mg de oseltamivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 frasco
También contiene 1 adaptador de plástico del frasco, 1 vaso medidor de plástico (52 ml) y 1 dispensador oral de plástico

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral, después de su reconstitución
Agitar bien el frasco antes de usarlo

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C
Después de la reconstitución, conservar por debajo de 25°C durante 10 días o en nevera (2°C - 8°C) durante 17 días

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del frasco

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral después de su reconstitución.
Agitar bien el frasco antes de usarlo

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

El volumen de la suspensión reconstituida es de 75 ml
1 ml contiene 12 mg de oseltamivir

6. OTROS

También contiene sorbitol
Polvo: No conservar por encima de 30°C
Suspensión oral: Almacenar por debajo de 25°C durante 10 días o en nevera (2°C – 8°C) durante 17 días

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 30 mg cápsulas duras oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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. Qué es Tamiflu y para qué 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 en el listado siguiente.
 - 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).
- **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 utilizar 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, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por otras infecciones. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando los virus de la gripe están diseminados en la población. Fuera de los periodos epidémicos, los síntomas seudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu incluidos en la sección 6.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar 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.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico 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 reumatoide)
- 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 periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Tamiflu

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tamiflu indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico 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.

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

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

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

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

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

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. Únicamente hay datos escasos disponibles en niños menores de 2 años de edad, y no hay datos en niños menores de 1 mes de edad. *Ver la tabla a continuación.*

Edad	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 a 12 meses	3 mg/kg dos veces al día	3 mg/kg una vez al día
1 a 3 meses	2,5 mg/kg dos veces al día	2,5 mg/kg una vez al día
0 a 1 mes	2 mg/kg dos veces al día	2 mg/kg una vez al día

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 ver *Preparación de Tamiflu suspensión en casa.***

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

En muchos casos de sobredosis, no se comunicaron efectos adversos. Cuando se comunicaron efectos adversos, fueron similares a los que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la sección 4. Se han comunicado más frecuentemente casos de sobredosis con Tamiflu en niños que en adultos y adolescentes. Se debe tener precaución cuando se prepare Tamiflu líquido para los niños y cuando se administren las cápsulas o el líquido de Tamiflu a los niños.

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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 dijo su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

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 picor, 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 necrolisis 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 abajo.

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 tras 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 estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos

acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- 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 del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Niños de 1 a 12 años de edad

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

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia de estómago

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- 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 más 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 este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. 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.

5. Conservación de Tamiflu

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- Cada cápsula dura contiene oseltamivir equivalente a 30 mg de oseltamivir.
- Los demás componentes son:
 contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico
 cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171)
 tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) y FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de 30 mg están formadas por un cuerpo opaco amarillo claro con la inscripción “ROCHE” y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción “30 mg”. Las inscripciones son de color azul.

Tamiflu 30 mg cápsulas duras están disponibles en blísters de 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Información únicamente para profesionales del sector sanitario

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

Para lactantes menores de 1 año de edad, es preferible la preparación elaborada en farmacia a la elaborada en casa.

En la sección 6.6 de la Ficha Técnica de Tamiflu cápsulas se puede encontrar información detallada sobre la preparación en farmacia.

Se deben proporcionar los dispensadores orales de dosis 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 los dispensadores. Para la preparación en casa, se deben proporcionar a parte los dispensadores para coger el volumen correcto de agua y para medir la mezcla de Tamiflu con agua. Para medir 3,0 ml de agua se deben utilizar dispensadores de 3 ml o 5 ml.

Por favor, vea abajo el tamaño de dispensador adecuado que hay que utilizar para coger el volumen correcto de Tamiflu suspensión (10 mg/ml).

Tamaño de dispensador a emplear para lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
10 mg	1,0 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
11,25 mg	1,1 ml	2,0 ml (o ,03 ml)
12,5 mg	1,3 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
13,75 mg	1,4 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
15 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
21 mg	2,1 ml	3,0 ml
24 mg	2,4 ml	3,0 ml
27 mg	2,7 ml	3,0 ml
30 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)

Tamaño de dispensador a emplear para lactantes menores de 1 mes de edad:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de mezcla de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
6 mg	0,6 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
7 mg	0,7 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
8 mg	0,8 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
9 mg	0,9 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)

Información para el usuario

Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Cuando Tamiflu polvo para suspensión oral fabricado para ser comercializado no esté disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver *Información para profesionales del sector sanitario*). 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 cucharilla.

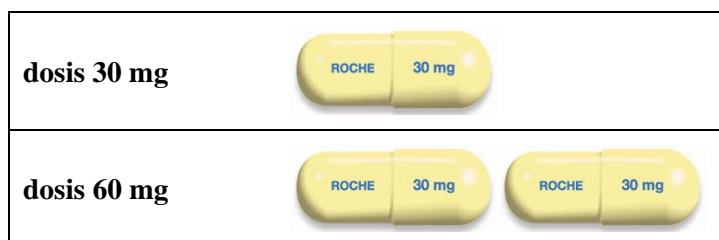
Esto es normalmente adecuado para lactantes y niños de 1 año o mayores. El primer apartado de instrucciones indica como hacerlo.

- **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. El segundo apartado de instrucciones indica como hacer dosis más pequeñas.

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.

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
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate; sirope de cereza; o salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Cómo prepararlo - 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.

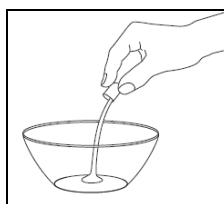
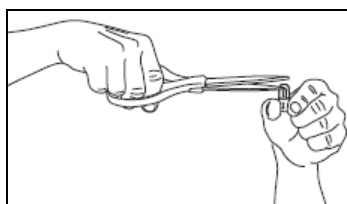
Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas
Hasta 15 kg	30 mg	1 cápsula
15 kg hasta 23 kg	45 mg	No utilizar cápsulas de 30 mg
23 kg hasta 40 kg	60 mg	2 cápsulas

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

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

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



3. Endulzar la suspensión y dársela al paciente

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

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

Agite bien la mezcla.



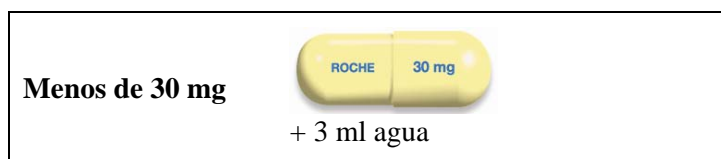
Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar 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**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)
uno para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate; sirope de cereza; o salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

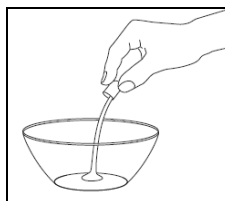
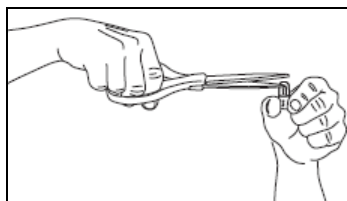
Cómo prepararlo en cinco pasos:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu 30 mg

Coja una **cápsula de 30 mg** la 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.



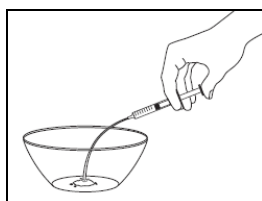
2. Preparar una suspensión de polvo y agua

Utilizar el primer dispensador para extraer **3 ml de agua**.

Después añádalo al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharilla 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 entre 1 y 12 meses de edad:

Peso (más próximo)	Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión que hay que retirar	Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
4 kg	10,0 mg	1,0 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,1 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	1,3 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,4 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
6 kg	15,0 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 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 (or 5,0 ml)

Lactantes menores de 1 mes de edad:

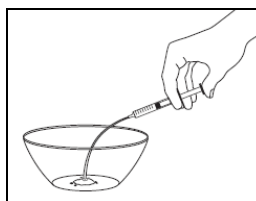
Peso (más próximo)	Dosis de Tamiflu	Cantidad de mezcla que hay que retirar	Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
3 kg	6,0 mg	0,6 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
3,5 kg	7,0 mg	0,7 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
4 kg	8,0 mg	0,8 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
4,5 kg	9,0 mg	0,9 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)

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 cucharilla) 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 recipiente 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.

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 45 mg cápsulas duras oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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. Qué es Tamiflu y para qué 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 en el listado siguiente.
 - 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).
- **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 utilizar 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, moqueo o congestión nasal, dolores 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 está diseminados en la población. Fuera de los periodos epidémicos, los síntomas seudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu incluidos en la sección 6.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar 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.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico 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 reumatoide)
- 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 periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Tamiflu

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tamiflu indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico 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.

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 más de 13 a 17 años de edad

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

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

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

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

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. Únicamente hay datos escasos disponibles en niños menores de 2 años de edad, y no hay datos en niños menores de un mes de edad. *Ver la tabla a continuación.*

Edad	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis una vez al día durante 10 días
3 a 12 meses	3 mg/kg dos veces al día	3 mg/kg una vez al día
1 a 3 meses	2,5 mg/kg dos veces al día	2,5 mg/kg una vez al día
0 a 1 mes	2 mg/kg dos veces al día	2 mg/kg una vez al día

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 ver *Preparación de Tamiflu suspensión en casa.***

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

En muchos casos de sobredosis, no se comunicaron efectos adversos. Cuando se comunicaron efectos adversos, fueron similares a los que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la sección 4.

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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 dijo su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

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 picor, 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 necrolisis 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 abajo.

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 tras 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 estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos

acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Enfermedad de tipo gripal
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- 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 del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Niños de 1 a 12 años de edad

Efectos adversos Muy frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 10 personas

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y llorosos o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia de estómago

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- 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 más mayores (a partir de 1 año).

Lactantes de 0 a 1 meses de edad

No se dispone de información sobre el uso de Tamiflu en niños 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 este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. 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.

5. Conservación de Tamiflu

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- Cada cápsula dura contiene oseltamivir equivalente a 45 mg de oseltamivir.
- Los demás componentes son:
 contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico
 cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro negro (E172) y dióxido de titanio (E171)
 tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) y FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de 45 mg están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción “ROCHE” y una tapa opaca gris con la inscripción “45 mg”. Las inscripciones son de color azul.

Tamiflu 45 mg cápsulas duras están disponibles en blísters de 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Información únicamente para profesionales del sector sanitario:

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

Para lactantes menores de 1 año de edad, es preferible la preparación elaborada en farmacia a la elaborada en casa.

En la sección 6.6 de la Ficha Técnica de Tamiflu cápsulas se puede encontrar información detallada sobre la preparación en farmacia.

Se deben proporcionar los dispensadores orales de dosis 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 los dispensadores. Para la preparación en casa, se deben proporcionar a parte los dispensadores para coger el volumen correcto de agua y para medir la mezcla de Tamiflu con agua. Para medir 4,5 ml de agua se deben utilizar dispensadores de 5 ml.

Por favor, vea abajo el tamaño de dispensador adecuado que hay que utilizar para coger el volumen correcto de Tamiflu suspensión (10 mg/ml).

Tamaño de dispensador a emplear para lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de Tamiflu suspensión	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
10 mg	1,0 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
11,25 mg	1,1 ml	2,0 ml (o ,03 ml)
12,5 mg	1,3 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
13,75 mg	1,4 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
15 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
21 mg	2,1 ml	3,0 ml
24 mg	2,4 ml	3,0 ml
27 mg	2,7 ml	3,0 ml
30 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)

Tamaño de dispensador a emplear en lactantes menores de 1 mes de edad:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
6 mg	0,6 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
7 mg	0,7 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
8 mg	0,8 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
9 mg	0,9 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)

Información para el usuario

Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Cuando Tamiflu polvo para suspensión oral fabricado para ser comercializado no esté disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver *Información para profesionales del sector sanitario*). 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 cucharilla.

Esto es normalmente adecuado para lactantes y niños de 1 año o mayores. El primer apartado de instrucciones indica como hacerlo.

- **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 menor de 30 mg. El segundo apartado de instrucciones indica como hacer dosis más pequeñas.

Adultos, adolescentes (de 13 a 17 años) y 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.

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
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate; sirope de cereza; o salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos [3/4] de una cucharilla de azúcar).

Cómo prepararlo - 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.

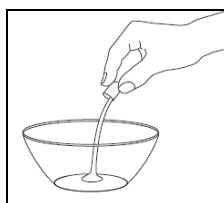
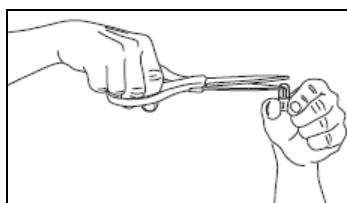
Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas
Hasta 15 kg	30 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg
15 kg hasta 23 kg	45 mg	1 cápsula
23 kg hasta 40 kg	60 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg

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

Coja una **cápsula de 45 mg** la 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.



3. Endulzar la suspensión y dársela al paciente

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

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

Agite bien la mezcla.



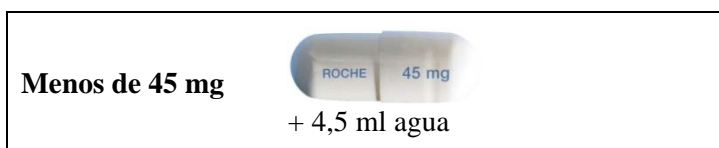
Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Niños menores de 1 año de edad

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



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

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)
uno para la suspensión de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate; sirope de cereza; o salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

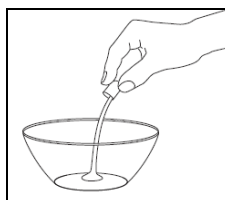
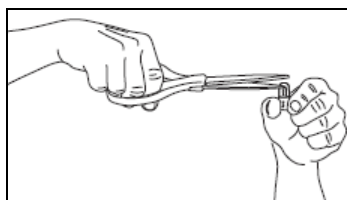
Cómo prepararlo en cinco pasos:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu 45 mg

Coja una **cápsula de 45 mg** la 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.



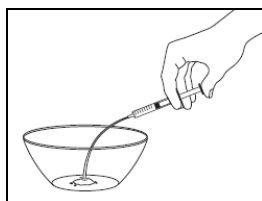
2. Preparar una suspensión de polvo y agua

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 cucharilla 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 suspensión de Tamiflu que necesita.

Lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

Peso (más próximo)	Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión que hay que retirar	Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
4 kg	10,0 mg	1,0 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,1 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	1,3 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,4 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
6 kg	15,0 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 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 (or 5,0 ml)

Lactantes menores de 1 mes de edad:

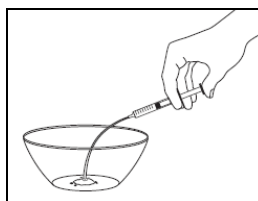
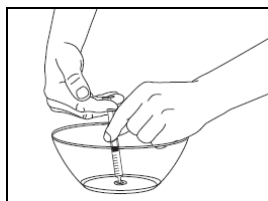
Peso (más próximo)	Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión que hay que retirar	Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
3 kg	6,0 mg	0,6 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
3,5 kg	7,0 mg	0,7 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
4 kg	8,0 mg	0,8 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
4,5 kg	9,0 mg	0,9 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)

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.

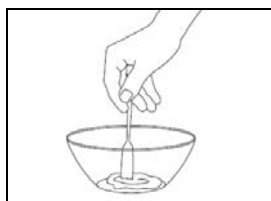


5. **Endulzar la suspensión y dársela al niño**

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharilla) 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 recipiente 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.

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 75 mg cápsulas duras oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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. Qué es Tamiflu y para qué 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 en el listado siguiente.
 - 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).
- **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 utilizar 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, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por otras infecciones. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando los virus de la gripe están diseminados en la población. Fuera de los periodos epidémicos, los síntomas seudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu incluidos en la sección 6.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar 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.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico 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 reumatoide)
- 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 periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Tamiflu

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tamiflu indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico 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.

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

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

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

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

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

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. Únicamente hay datos escasos disponibles en niños menores de 2 años de edad, y no hay datos en niños menores de 1 mes de edad. *Ver la tabla a continuación.*

Edad	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 a 12 meses	3 mg/kg dos veces al día	3 mg/kg una vez al día
1 a 3 meses	2,5 mg/kg dos veces al día	2,5 mg/kg una vez al día
0 a 1 mes	2 mg/kg dos veces al día	2 mg/kg una vez al día

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 sentirse 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 ver *Preparación de Tamiflu líquido en casa.***

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

En muchos casos de sobredosis, no se comunicaron efectos adversos. Cuando se comunicaron efectos adversos, fueron similares a los que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la sección 4.

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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 dijo su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

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 picor, 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 necrolisis 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 abajo.

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 tras 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 estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- 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 del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Niños de 1 a 12 años de edad

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

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Dolor de cabeza
- Náuseas

- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen

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 más 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 niños 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 este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. 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.

5. Conservación de Tamiflu

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- Cada cápsula dura contiene oseltamivir equivalente a 75 mg de oseltamivir.
- Los demás componentes son:
 contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico
 cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172) y dióxido de titanio (E171) y
 tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) y FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras están formadas por un cuerpo opaco gris con la inscripción “ROCHE” y una tapa opaca amarilla clara con la inscripción “75 mg”. Las inscripciones son de color azul.

Tamiflu 75 mg cápsulas duras está disponible en blisters de 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Información únicamente para profesionales del sector sanitario:

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

Para lactantes menores de 1 año de edad, es preferible la preparación elaborada en farmacia a la elaborada en casa.

En la sección 6.6 de la Ficha Técnica de Tamiflu cápsulas se puede encontrar información detallada sobre la preparación en farmacia.

Se deben proporcionar los dispensadores orales de dosis 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 los dispensadores. Para la preparación en casa, se deben proporcionar a parte los dispensadores para coger el volumen correcto de agua y para medir la mezcla de Tamiflu con agua. Para medir 5,0 ml o 7,5 ml de agua se deben utilizar dispensadores de 5 ml o 10 ml.

Por favor, vea abajo el tamaño de dispensador adecuado que hay que utilizar para coger el volumen correcto de suspensión de Tamiflu (10 mg/ml).

Tamaño de dispensador a emplear para lactantes entre 1 año o mayores que pesen menos de 40 kg:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar
30 mg	2,0 ml	3,0 ml
45 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)
60 mg	4,0 ml	5,0 ml

Tamaño de dispensador para lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
10 mg	1,0 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
11,25 mg	1,1 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
12,5 mg	1,3 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
13,75 mg	1,4 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
15 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
21 mg	2,1 ml	3,0 ml
24 mg	2,4 ml	3,0 ml
27 mg	2,7 ml	3,0 ml
30 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)

Tamaño de dispensador para lactantes menores de 1 mes de edad:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
6 mg	0,6 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
7 mg	0,7 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
8 mg	0,8 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)
9 mg	0,9 ml	1,0 ml (o 2,0 ml)

Información para el usuario

Preparación de Tamiflu suspensión en casa

Cuando Tamiflu polvo para suspensión oral fabricado para ser comercializado no esté disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver *Información para profesionales del sector sanitario*). 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 cucharilla.

Esto es normalmente adecuado para lactantes y niños de 1 año o mayores. El primer apartado de instrucciones indica como hacerlo.

- **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 menor a 30 mg. El segundo apartado de instrucciones indica como hacer dosis más pequeñas.

Adultos, adolescentes (de 13 a 17 años) y 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) y 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.

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
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate; sirope de cereza; o salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Cómo prepararlo -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.

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

Niños que pesan menos de 40 kg

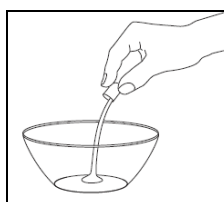
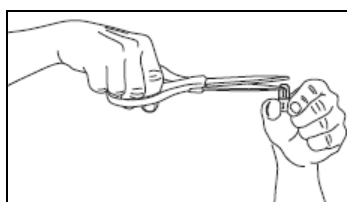
Si necesita prepara una dosis menor a 75 mg para niños que pesan menos de 40 kg. *Ver a continuación*

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

Coja una **cápsula de 75 mg** la 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.



3. Endulzar la suspensión y dársela al paciente

Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharilla) 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 recipiente con una pequeña cantidad de agua y déselo al paciente para que tome la mezcla que quedó.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar 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.

Lactantes y niños de 1 año o mayores y que pesan menos de 40 kg	 + 5 ml agua
---	--

Lactantes menores de 1 año de edad	 + 7,5 ml agua
---	--

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**
Ver debajo cuanta cantidad de agua hay que utilizar
- **Un dispensador oral para la mezcla de Tamiflu que muestre medidas de 0,1 ml**
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate; sirope de cereza; o salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Cuanta cantidad de agua hay que utilizar para la mezcla

Niños de más de 12 meses que pesan menos de 40 kg:	utilizar 5 ml agua
Niños de menos de 12 meses de edad	utilizar 7,5 ml agua

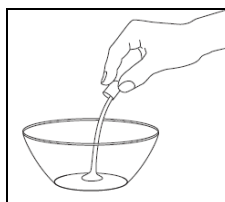
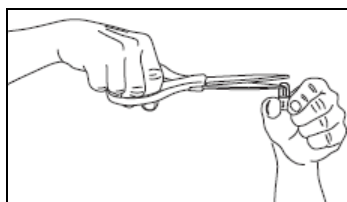
Cómo prepararlo - cinco pasos:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu 75 mg

Coja una cápsula de 75 mg la 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.



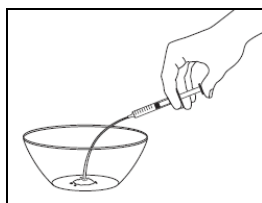
2. Preparar una suspensión de polvo y agua

Utilizar el primer dispensador para extraer **5 ml o 7,5 ml de agua**. Ver “*Se necesita*”

Después añádalo al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharilla 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 suspensión de Tamiflu que necesita.

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

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

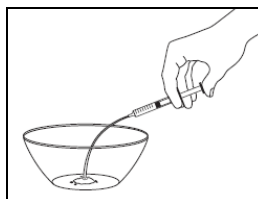
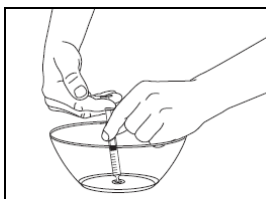
Lactantes entre 1 y 12 meses de edad:

Peso (más próximo)	Dosis de Tamiflu	Cantidad de mezcla que hay que retirar	Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
4 kg	10,0 mg	1,0 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,1 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	1,3 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,4 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
6 kg	15,0 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 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 (o 5,0 ml)

Lactantes menores de 1 mes de edad:

Peso (más próximo)	Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión que hay que retirar	Tamaño de dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
3 kg	6,0 mg	0,6 ml	1,0 ml (o 2 ml)
3,5 kg	7,0 mg	0,7 ml	1,0 ml (o 2 ml)
4 kg	8,0 mg	0,8 ml	1,0 ml (o 2 ml)
4,5 kg	9,0 mg	0,9 ml	1,0 ml (o 2 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 suspensión y dársela al niño**
Añada una cantidad pequeña de alimento edulcorado (no más de una cucharilla) 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 recipiente con una pequeña cantidad de agua y déselo al niño para que tome 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.

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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. Qué es Tamiflu y para qué 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 en el listado siguiente.
 - 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).
- **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 utilizar 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, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por otras infecciones. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando los virus de la gripe están diseminados en la población. Fuera de los periodos epidémicos, los síntomas seudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu incluidos en la sección 6.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado, si

- es alérgico a otros medicamentos
- 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.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico 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 reumatoide)
- 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 periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Tamiflu contiene fructosa

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico sabe si tiene intolerancia hereditaria a la fructosa. Este medicamento contiene sorbitol, que es un tipo de fructosa.

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

3. Cómo tomar Tamiflu

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

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

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

Las dosis recomendadas son:

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

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

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

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

12,5 ml se puede hacer con una dosis de 5 ml más una dosis de 7,5 mg

Niños de 1 a 12 años de edad

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

Para lactantes menores de 1 año de edad el tratamiento puede cambiar durante una pandemia: su médico le dará más detalles.

En caso de pandemia, se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 1 año de edad. Su médico le informará sobre donde puede conseguir el dispensador oral de 3 ml.

Lactantes de 0 a 1 mes

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 kg	1,0 ml dos veces al día	1,0 ml una vez al día
3,5 kg	1,2 ml dos veces al día	1,2 ml una vez al día
4 kg	1,3 ml dos veces al día	1,3 ml una vez al día
4,5 kg	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml una vez al día

Lactantes de 1 a 3 meses

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
4 kg	1,7 ml dos veces al día	1,7 ml una vez al día
4,5 kg	1,9 ml dos veces al día	1,9 ml una vez al día
5 kg	2,1 ml dos veces al día	2,1 ml una vez al día
5,5 kg	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml una vez al día
6 kg	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml una vez al día
6,5 kg	2,7 ml dos veces al día	2,7 ml una vez al día

Lactantes de 3 a 12 meses

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
6 kg	3,0 ml dos veces al día	3,0 ml una vez al día
7 kg	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml una vez al día
8 kg	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml una vez al día
9 kg	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml una vez al día
10 kg	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml una vez al día

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

En muchos casos de sobredosis, no se comunicaron efectos adversos. Cuando se comunicaron efectos adversos, fueron similares a los que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la sección 4.

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

Si olvidó tomar Tamiflu. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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 dijo su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

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 picor, 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 necrolisis 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 abajo.

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 tras 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 estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- 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 del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Niños de 1 a 12 años de edad

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

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia 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 más 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 niños 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 este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. 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.

5. Conservación de Tamiflu

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante 10 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- El principio activo es oseltamivir (6 mg/ml de oseltamivir tras la reconstitución)
- Los demás componentes son: sorbitol (E420), citrato de sodio dihidrogenado (E331[a]), goma xantán (E415), benzoato de sodio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titanio (E171) y aroma de tutti frutti (incluyendo maltodextrinas (maíz), propileno glicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales (principalmente de aromas de plátano, piña y melocotón)).

Aspecto del producto y contenido del envase

Polvo para solución oral.

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

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral está disponible en frascos conteniendo 13 g de polvo para mezclarlo con 55 ml de agua.

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

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucciones para el usuario

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

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

Para preparar la suspensión, se necesita:

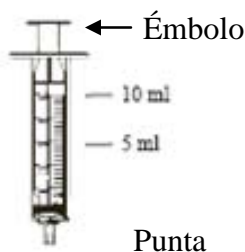
- El frasco que contiene el polvo de Tamiflu
- La tapa del frasco
- Un vaso medidor
- El adaptador del frasco

Todo esto debe estar en el envase del medicamento.



Para medir y administrar una dosis:

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



Debe utilizarse siempre el dispensador que se facilita con el medicamento para medir la dosis correcta. La mayoría de las veces utilizará el dispensador oral de 10 ml que se incluye en el envase. Este graduado de 0 a 10 ml.

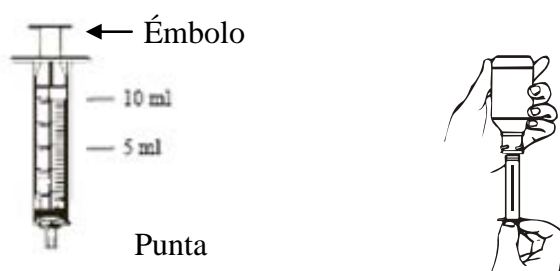
Cómo preparar la suspensión – cuatro pasos:

1. **Desprender el polvo que hay dentro del frasco:**
Golpear suavemente el frasco cerrado varias veces para desprender el polvo
2. **Medir 55 ml de agua:**
Utilizar el vaso medidor que viene en el envase para llenarlo de agua hasta el nivel indicado. **Debe utilizar siempre 55 ml de agua,** independientemente de la dosis que esté tomando.
3. **Mezclar el polvo con el agua:**
Añadir los 55 ml de agua dentro del frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.

4. **Meter el adaptador del frasco y volver a cerrar el frasco:**
Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
Cerrar totalmente el frasco (que ahora incluye el adaptador) con el tapón. Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.
Ya tiene el frasco de Tamiflu suspensión oral preparado para medir y administrar una dosis.

Cómo medir y administrar una dosis – cuatro pasos:

1. **Agitar el frasco:**
Agitar bien el frasco cerrado de Tamiflu suspensión oral antes de usar.
Siempre agitar bien antes de usar.
2. **Preparar el dispensador oral:**
Utilizar el dispensador oral de 10 ml que viene en el envase.
Pulsar el émbolo completamente hasta abajo hacia la punta del dispensador.



3. **Llenar el dispensador con la dosis correcta:**
Quitar el tapón del frasco de la suspensión oral.
Insertar la punta del dispensador dentro del adaptador del frasco.
Girar el conjunto (frasco y dispensador juntos) hasta que quede la parte superior **en posición invertida**.
Lentamente tirar del émbolo hasta la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite. Girar de nuevo el conjunto poniéndolo **del derecho**.
Lentamente retirar el dispensador del frasco.
4. **Administrar el medicamento:**
Introducir directamente la suspensión dentro de la boca, empujando el émbolo del dispensador.
Asegúrese que se ha tragado el medicamento. Tras tragar el medicamento, puede beber y comer algún alimento.

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

Lactantes menores de 1 año de edad:

En caso de pandemia, se debe utilizar un **dispensador oral más pequeño, de 3 ml** (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en lactantes menores de 1 año de edad.
Este dispensador oral de 3 ml no se incluye en el envase. Su médico le informará sobre donde puede conseguir el dispensador de 3 ml.

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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. Qué es Tamiflu y para qué 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 en el listado siguiente.
 - 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).
- **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 utilizar 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, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por otras infecciones. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando los virus de la gripe están diseminados en la población. Fuera de los periodos epidémicos, los síntomas seudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu incluidos en la sección 6.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado, si

- es alérgico a otros medicamentos
- 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.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico 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 reumatoide)
- 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 periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Conducción y uso de máquinas

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

Tamiflu contiene fructosa

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico sabe si tiene intolerancia hereditaria a la fructosa. Este medicamento contiene sorbitol, que es un tipo de fructosa.

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

3. Cómo tomar Tamiflu

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

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

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

Las dosis recomendadas son:

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

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

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

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

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

Niños de 1 a 12 años de edad

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

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

Para lactantes menores de 1 año de edad

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

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

En muchos casos de sobredosis, no se comunicaron efectos adversos. Cuando se comunicaron efectos adversos, fueron similares a los que se dieron con dosis normales y que se incluyen en la sección 4.

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar Tamiflu

No se producen efectos adversos cuando deja de tomar Tamiflu. Pero si deja de tomar Tamiflu antes de lo que le dijo su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

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 picor, 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 necrolisis 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 abajo.

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 (n náuseas, vómitos), dolor de estómago, malestar de estómago, dolor de cabeza y dolor. Estos efectos adversos por lo general ocurren tras 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 personass)

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 estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

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

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Bronquitis
- Calenturas
- Mareo
- Tos

- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- 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 del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

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

Niños de 1 a 12 años de edad

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

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

Efectos adversos 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 más mayores (a partir de 1 año).

Lactantes de 0 a 1 meses de edad

No se dispone de información sobre el uso de Tamiflu en niños 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 este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. 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.

5. Conservación de Tamiflu

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante 10 días o en nevera (2°C - 8°C) durante 17 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- El principio activo es oseltamivir (12 mg/ml de oseltamivir tras la reconstitución)
- Los demás componentes son: sorbitol (E420), citrato de sodio dihidrogenado (E331[a]), goma xantán (E415), benzoato de sodio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titanio (E171) y aroma de tutti frutti (incluyendo maltodextrinas (maíz), propileno glicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales (principalmente de aromas de plátano, piña y melocotón)).

Aspecto del producto y contenido del envase

Polvo para solución oral .

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

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral está disponible en frascos conteniendo 30 g de polvo para mezclarlo con 52 ml de agua.

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

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucciones para el usuario

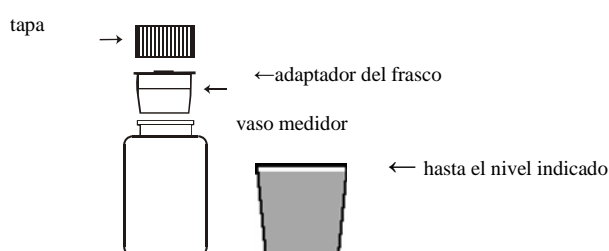
Como preparar la suspensión oral: Es posible que su farmacéutico haya preparado la suspensión oral cuando ha recogido el medicamento. En caso contrario puede prepararlo usted mismo fácilmente.

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

Para preparar la suspensión, se necesita:

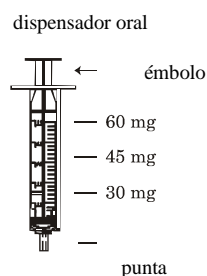
- El frasco que contiene el polvo de Tamiflu
- La tapa del frasco
- Un vaso medidor
- El adaptador del frasco

Todo esto debe estar en el envase del medicamento.



Para medir y administrar una dosis:

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



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

Cómo preparar la suspensión – cuatro pasos:

1. **Desprender el polvo que hay dentro del frasco:**
Golpear suavemente el frasco cerrado varias veces para desprender el polvo
2. **Medir 52 ml de agua:**
Utilizar el vaso medidor que vienen en el envase para llenarlo de agua hasta el nivel indicado. **Debe utilizar siempre 52 ml de agua,** independientemente de la dosis que esté tomando.
3. **Mezclar el polvo con el agua:**
Añadir los 52 ml de agua dentro el frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.

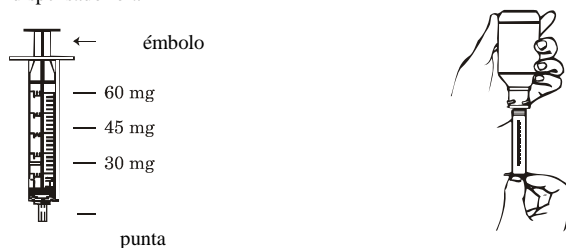
4. **Meter el adaptador del frasco y volver a cerrar el frasco:**
Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
Cerrar totalmente el frasco (que ahora incluye el adaptador) con el tapón. Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.

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

Cómo medir y administrar una dosis – cuatro pasos:

1. **Agitar el frasco:**
Agitar bien el frasco cerrado de Tamiflu suspensión oral antes de usar.
Siempre agitar bien antes de usar.
2. **Preparar el dispensador oral:**
Utilizar el dispensador oral de 10 ml que viene en el envase.
Pulsar el émbolo completamente hasta abajo hacia la punta del dispensador.

dispensador oral



3. **Llenar el dispensador con la dosis correcta:**
Quitar el tapón del frasco de la suspensión oral.
Insertar la punta del dispensador dentro del adaptador del frasco.
Girar el conjunto (frasco y dispensador juntos) hasta que quede la parte superior **en posición invertida**.
Lentamente tirar del émbolo hasta la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite. Girar de nuevo el conjunto poniéndolo **del derecho**.
Lentamente retirar el dispensador del frasco.
4. **Administrar el medicamento:**
Introducir directamente la suspensión dentro de la boca, empujando el émbolo del dispensador.
Asegúrese que se ha tragado el medicamento. Tras tragar el medicamento, puede beber y comer algún alimento

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