



Certificate of a Medicinal Product¹

Certificado de Medicamento¹

Certificat de Médicament¹

This Certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization. (Explanatory notes attached) /
El presente certificado se adapta al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud. (Se adjuntan notas explicativas) /
Ce Certificat est conforme à la présentation recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (Voir notes explicatives ci-jointes)

No. of Certificate / N° de certificado / N° du certificat: **03/14/77403**

Exporting (Certifying) region / Región exportadora (que certifica) / Région d'exportation (certificateur) :
European Union / Unión Europea / Union Européenne :

Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Denmark, Germany, Estonia, Greece, Spain, France, Croatia, Ireland, Italy, Cyprus, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Hungary, Malta, Netherlands, Austria, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Slovak Republic, Finland, Sweden and United Kingdom.

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Dinamarca, Alemania, Estonia, Grecia, España, Francia, Croatie, Irlanda, Italia, Chipre, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Hungría, Malta, Países Bajos, Austria, Polonia, Portugal, Rumanía Eslovenia, República Eslovaca, Finlandia, Suecia y Reino Unido.

Belgique, Bulgarie, République tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Grèce, Espagne, France, Croacia, Irlande, Italie, Chypre, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Hongrie, Malte, Pays-Bas, Autriche, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Slovaquie, Finlande, Suède et Royaume-Uni.

Importing (requesting) country / País importador (solicitante) / Pays importateur (sollicitant):

CHILE

1 Name and pharmaceutical form of the product / Nombre y forma farmacéutica del medicamento /
Dénomination et forme pharmaceutique du médicament :

Tamiflu Cápsulas duras

1.1 Active substance(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³:
Principio(s) activo(s)² y cantidad(es) por unidad de dosis o unidad de volumen³:
Substance(s) active(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³:

Oseltamivir; 75 mg; 10 cápsulas

For complete composition including excipients, see attached. ⁴ / Para la composición completa incluidos los excipientes, véase información anexa. ⁴ / La composition complète du médicament, y compris les excipients, voir annexe. ⁴

1.2 Is this product subject to a Community Marketing Authorisation? ⁵
¿Está sujeto este medicamento a una autorización de comercialización comunitaria? ⁵
Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché? ⁵

sí

Confidential





- 1.3 Is this product actually on the market in the exporting region?
¿Se encuentra este medicamento en el mercado de la región exportadora?
Ce médicament est-il actuellement commercialisé dans la région exportatrice?

sí

- 2.1 Number in the Community Register of Medicinal Products ⁷ and date of issue:
Número de autorización de comercialización comunitaria ⁷ y fecha de emisión:
Numéro au registre communautaire de mise sur le marché ⁷ et date de délivrance:

EU/1/02/222/001, 20.6.2002

- 2.2 Community Marketing Authorisation Holder (name and address):
Titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección):
Titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse):

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

- 2.3 Status of the Community Marketing Authorisation Holder: ⁸
Estatus del titular de la autorización de comercialización comunitaria: ⁸
Statut du titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché: ⁸

c

- 2.3.1 For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the pharmaceutical form is: ⁹
Para las categorías (b) y (c), el nombre y dirección del fabricante que produce la forma farmacéutica es: ⁹
Pour les catégories (b) et (c), nom et l'adresse du fabricant de la forme pharmaceutique considérée: ⁹

Cenexi SAS, 52, rue M. et J. Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, Francia [Y] Catalent Germany Schorndorf GmbH, Steinbeisstrasse 1 and 2, 73614 Schorndorf, Alemania [Y] Patheon Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237-1625, Estados Unidos [Y] DSM Pharmaceuticals Inc., 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, Estados Unidos [Y] Roche S.p.A., Via Morelli 2, 20090 Segrate (Milano), Italia.

- 2.4 Is the European Public Assessment Report (EPAR) appended? ¹⁰
¿Se adjunta el informe europeo público de evaluación (EPAR)? ¹⁰
Un rapport européen public d'évaluation (EPAR) est-il annexé? ¹⁰

no

- 2.5 Is the attached, officially approved product information included in the Community Marketing Authorisation? ¹¹
¿Se incluye la información sobre el medicamento adjunto en la autorización de comercialización comunitaria? ¹¹
L'information sur le médicament, officiellement approuvée, fait-elle partie de l'autorisation communautaire de mise sur le marché? ¹¹

sí

Confidential





- 2.6 Applicant for the Certificate, if different from the Community Marketing Authorisation Holder (name and address): ¹²
Solicitante del Certificado, si es diferente del titular de la autorización de comercialización comunitaria (nombre y dirección): ¹²
Demandeur du Certificat, s'il est autre que le titulaire de l'autorisation communautaire de mise sur le marché (nom et adresse) : ¹²

3. Does the Certifying Authority arrange for periodic inspections of the manufacturing site in which the pharmaceutical form is produced?
¿La autoridad certificadora, dispone la inspección periódica de la planta de fabricación en que se produce la forma farmacéutica?
L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'usine de production de la forme pharmaceutique?

sí

If no or not applicable, proceed to question 4 / Si no o no aplicable, pase a la pregunta 4 / Si la réponse est non ou sans objet, passer à la question 4.

- 3.1 Periodicity of routine inspections: **Frequency of inspections is determined on risk-based approach.**
Periodicidad de las inspecciones de rutina: **La frecuencia de las inspecciones esta basada en función del riesgo.**
Périodicité des inspections de routine: **L'évaluation du risque détermine la fréquence des inspections.**

- 3.2 Has the manufacture of this type of pharmaceutical form been inspected?
¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica?
La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection?

sí

- 3.3 Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization? ¹⁵
¿Se adaptan las instalaciones y procedimientos a las GMP recomendadas por la Organización Mundial de la Salud? ¹⁵
Est-ce que l'établissement pharmaceutique est conforme aux BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ? ¹⁵

sí

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the Certifying Authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? ¹⁶
¿La información presentada por el solicitante satisface a la autoridad de certificación en relación a todos los aspectos de la fabricación del medicamento realizada por terceros? ¹⁶
Les informations fournies par le demandeur satisfont-elles aux exigences des autorités certificatrices sur tous les aspects de la fabrication du médicament pris en charge par une tierce partie ? ¹⁶

sí



Confidential





Address of the Certifying Authority / Dirección de la autoridad certificadora / Adresse de l'autorité certificatrice :

European Medicines Agency
7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, United Kingdom

Telephone / Teléfono / Téléphone: **+44 (0)20 7418 8400**
Facsimile / Fax / Télécopie: **+44 (0)20 7418 8595**
E-mail / Correo electrónico/ Courrier électronique: **certificate@ema.europa.eu**

Name of authorised person / Nombre de la persona autorizada / Nom de la personne autorisée:

Maria Antonietta Antonelli

Signature / Firma / Signature:

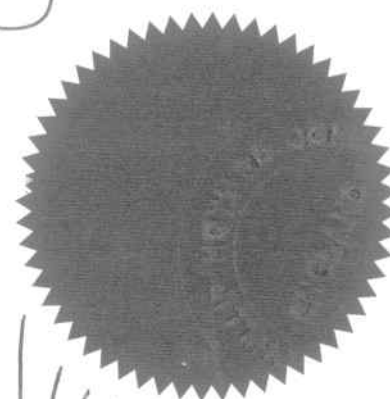
Stamp and date / Sello y fecha / Tampon et date:

23.6.2014



Signature Attested by Phillip Jones
Solicitor and Notary
Windsor House, Victoria Street,
Windsor, Berks, SL4 1EN, England.
Tel: +44 (0) 1753 851591

30/6/14



Confidential



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Country: Pays/Pais	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
This public document Le présent acte public / El presente documento público	
2. Has been signed by a été signé par ha sido firmado por	Phillip H Jones
3. Acting in the capacity of agissant en qualité de quien actúa en calidad de	Notary Public
4. Bears the seal/stamp of est revêtu du sceau / timbre de y está revestido del sello / timbre de	The Said Notary Public
Certified Attesté / Certificado	
5. at à / en	London
6. the le / el día	30 June 2014
7. by par / por	Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs
8. Number sous no / bajo el número	K123823
9. Seal / stamp: Sceau / timbre: Sello / timbre:	10. Signature: J. Entwistle Signature: Firma: 



This Apostille is not to be used in the UK and only confirms the authenticity of the signature, seal or stamp on the attached UK public document. It does not confirm the authenticity of the underlying document. Apostilles attached to documents that have been photocopied and certified in the UK confirm the signature of the UK public official who conducted the certification only. It does not authenticate either the signature on the original document or the contents of the original document in any way.

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

To verify this apostille go to www.verifyapostille.service.gov.uk

CONSULADO GENERAL DE CHILE EN
LONDRES, GRAN BRETANA

El Cónsul General de Chile que suscribe certifica la
autenticidad de la firma de don J. ENTWISTLE

OFICIAL DEL FOREIGN OFFICE

Actuación No. 2756 Arancel Art. No. 4-10

Derechos, US\$: 12.20 Diferencia 10% 1.20

Total percibido en US\$: 13.20

Pagado en moneda del país: £ 9.20

LONDRES, 03 Julio de 2014.



SERVICIO CONSULAR



2014

10

US\$ 7.000.000

SERVICIO CONSULAR

2014

2

US\$ 2.000.000

Sebastian Lorenzini Aracena
Cónsul de Chile

Legalizada en el Ministerio de Relaciones
Exteriores de Chile Firma del Señor

S. Lorenzini A.

24 JUL 2014



VICTOR GOMEZ ZAPATA
Oficial de Legalizaciones

Notas explicativas

¹ El presente certificado, en el formato recomendado por la OMS, fija el estatus del medicamento y del solicitante del certificado en la región exportadora en el momento de la emisión. Es para un único medicamento y en un momento dado, ya que las disposiciones de fabricación y la información aprobada en relación a diferentes formas farmacéuticas y dosis pueden variar.

² Cuando sea posible, se utilizará la denominación común internacional (DCI) o la denominación común nacional (DCN).

³ Se adjunta la fórmula (composición completa) de la forma farmacéutica.

⁴ La provisión de los detalles de la composición cuantitativa está sujeto al requerimiento del poseedor de la Autorización de la comercialización comunitaria.

⁵ Cuando corresponda, se adjuntarán los detalles de cualesquiera condiciones o restricciones existentes al suministro y uso del medicamento que entra en la autorización de comercialización comunitaria.

⁶ No aplicable.

⁷ Indíquese, cuando corresponda, si la autorización de comercialización comunitaria se ha concedido en circunstancias excepcionales, aprobación condicional o si aún no se ha aprobado el medicamento.

⁸ La persona responsable de la introducción del medicamento en el mercado:

- (a) fabrica la forma farmacéutica terminada;
- (b) envasa y/o etiqueta una forma farmacéutica fabricada por una compañía independiente; o
- (c) no realiza nada de lo anterior.

⁹ Esta información únicamente puede proporcionarse con el consentimiento del titular de la autorización de comercialización comunitaria o, en el caso de medicamentos no registrados, del solicitante. La no cumplimentación de esta sección (2.3.1) indica que la parte en cuestión no ha aceptado la inclusión de esta información. Hay que señalar que la información relativa al lugar de producción forma parte de la Autorización de comercialización comunitaria. Si cambia éste lugar, ha de actualizarse la autorización de comercialización comunitaria o dejará de tener validez.

¹⁰ Esto hace referencia al documento que resume las razones técnicas por las que se ha autorizado el medicamento.

¹¹ Esto hace referencia a la información sobre el medicamento que forma parte de la autorización de comercialización comunitaria.

¹² En este caso, se exige el permiso del titular de la autorización de comercialización comunitaria para emitir el certificado. Este permiso ha de remitirse a la Agencia Europea de Medicamentos.

¹³ Si aplicable, la razón por la que el medicamento no tiene una autorización de comercialización comunitaria, por ejemplo:

- (a) el medicamento se ha creado exclusivamente para el tratamiento de condiciones, en particular enfermedades tropicales no endémicas en el país de exportación.
- (b) el medicamento se ha reformulado para mejorar su estabilidad en condiciones tropicales.
- (c) el medicamento se ha reformulado para excluir excipientes de uso no autorizado en medicamentos en el país de importación.
- (d) el medicamento se ha reformulado para cumplir un límite de dosificación máximo diferente de un principio activo.
- (e) cualquier otra razón, según se detalla.

¹⁴ "No aplicable" significa que la fabricación tiene lugar en una región distinta a la que emite el certificado del medicamento y que la inspección se lleva a cabo a instancia del país de fabricación.

¹⁵ Los requisitos de buena práctica en la fabricación y control de calidad de los medicamentos a que se hace referencia en el certificado son los incluidos en el informe del trigésimo segundo Comité de expertos sobre especificaciones relativas a preparados farmacéuticos (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1). Las recomendaciones de aplicación específica a los medicamentos biológicos se han formulado por el Comité de expertos de la OMS sobre normalización biológica (OMS, Serie de Informes Técnicos, nº 823, 1992. Anexo 1).

¹⁶ Esta sección se cumplimenta cuando el titular de la autorización de comercialización comunitaria o el solicitante corresponde a los estatus (b) ó (c) descritos en la nota 8 supra. Tiene especial importancia cuando participan contratas extranjeras en la fabricación del medicamento. En estas circunstancias, el solicitante debe proporcionar a la autoridad certificadora información para identificar a las partes contratantes responsables de cada etapa de fabricación de la forma farmacéutica terminada e indicar la cuantía y extensión de los controles que se ejercen a cada una de estas partes.



EUR

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO



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.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

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.

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días
>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 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.

Peso corporal	Posología recomendada para 10 días
>40 kg	75 mg una vez al día

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.

Niños de 1 a 12 años:

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
de 0 a 1 mes*	2 mg/kg dos veces al día
> 1 mes a 3 meses	2,5 mg/kg dos veces al día
> 3 meses a 12 meses	3 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
de 0 a 1 mes*	2 mg/kg una vez al día
> 1 mes a 3 meses	2,5 mg/kg una vez al día
> 3 meses a 12 meses	3 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 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 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 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V

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

Se completó un segundo ensayo en 334 niños asmáticos con edades de 6 a 12 años de los cuales 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 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 radiativamente 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

10 años

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

Validez de 10 días almacenado por debajo de 25°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 6 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 6 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 6 mg/ml a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas utilizando agua con benzoato sódico al 0.05% 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. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica "Teniendo en cuenta la pérdida por medición" es la que debe utilizarse para la preparación.

Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborado en función del peso del paciente

Peso corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Teniendo en cuenta la pérdida por medición
de 10 kg a 15 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*
> 15 kg a 23 kg	75 ml	90 ml o 100 ml*
> 23 kg a 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (o 150 ml)*

* dependiendo de la dosis de cápsula que se emplee.

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 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 6 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	
50 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	10 cápsulas (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Utilizar cápsula de dosis diferente*	8 cápsulas (360 mg)	12 cápsulas (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	74 ml
90 ml	Utilizar cápsula de dosis diferente*	12 cápsulas (540 mg)	18 cápsulas (540 mg)	89 ml
100 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	20 cápsulas (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 cápsulas (750 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	25 cápsulas (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 cápsulas (825 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	Utilizar cápsula de dosis diferente*	136 ml

* No hay combinación con esta dosis de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice cápsulas de dosis diferente.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión de 6 mg/ml a partir de las cápsulas de Tamiflu:

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05 % p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.

(Nota: El principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles).

4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietilenglicol (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Poner una etiqueta en el frasco que indique "Agitar Suavemente Antes de Usar"
(Nota: Esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire)
7. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material tras la finalización del tratamiento.
8. 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 6 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 6 mg/ml	Dosis de tratamiento (para 5 días)	Dosis de profilaxis (para 10 días)
de 10 kg a 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dos veces al día	5 ml una vez al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dos veces al día	7,5 ml una vez al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dos veces al día	10 ml una vez al día
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dos veces al día	12,5 ml una vez al día

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 (según la tabla posológica anterior) 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.

Niños menores de 1 año de edad

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6 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 6 mg/ml a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas empleando agua con benzoato sódico al 0,05%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. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica "Teniendo en cuenta la pérdida por medición" es la que debe utilizarse para la preparación.

Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborada en función del peso del paciente

Peso Corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml)
--------------------	--	--



	Sin tener en cuenta la pérdida por medición	Teniendo en cuenta la pérdida por medición
≤ 7 kg	30 ml	50 ml
> 7 kg hasta 10 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*

* dependiendo de la dosis de capsula que se emplee.

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 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 6 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	Utilizar cápsula de dosis diferente*	4 cápsulas (180 mg)	6 cápsulas (180 mg)	29,5 ml
50 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	10 cápsulas (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Utilizar cápsula de dosis diferente*	8 cápsulas (360 mg)	12 cápsulas (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	74 ml

*No hay combinación con esta dosis de cápsulas para conseguir la concentración correcta, por lo tanto, utilice cápsulas de dosis diferente.

Tercero, seguir el siguiente procedimiento para preparar la suspensión de 6 mg/ml a partir de las cápsulas de Tamiflu:

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05 % p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: El principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles).
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. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Poner una etiqueta en el frasco que indique "Agitar Suavemente Antes de Usar"
(Nota: Esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire)
7. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material tras la finalización del tratamiento.
8. 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 6 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes de 0 a 30 días (menores de un mes de edad)

Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)	Dosis (mg)	Volumen por dosis (6 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	1,0 ml	1,0 ml dos veces al día	1,0 ml una vez al día	1,0 ml (o 2,0 ml)
3,5 kg	7 mg	1,2 ml	1,2 ml dos veces al día	1,2 ml una vez al día	2,0 ml
4 kg	8 mg	1,3 ml	1,3 ml dos veces al día	1,3 ml una vez al día	2,0 ml
4,5 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml una vez al día	2,0 ml

Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes de 31 a 90 días (de más de 1 mes a 3 meses de edad)

Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)	Dosis (mg)	Volumen por dosis (6 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	1,7 ml	1,7 ml dos veces al día	1,7 ml una vez al día	2,0 ml (o 3,0 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,9 ml	1,9 ml dos veces al día	1,9 ml una vez al día	2,0 ml (o 3,0 ml)
5 kg	12,5 mg	2,1 ml	2,1 ml dos veces al día	2,1 ml una vez al día	3,0 ml
5,5 kg	13,75 mg	2,3 ml	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml una vez al día	3,0 ml
6 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml una vez al día	3,0 ml
6,5 kg	16,25 mg	2,7 ml	2,7 ml dos veces al día	2,7 ml una vez al día	3,0 ml

Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes de 91 a menos de 365 días (más de tres meses hasta 12 meses de edad)

Peso corporal (redondeado o al 0,5 kg más próximo)	Dosis (mg)	Volumen por dosis (6 mg/ml)	Dosis de tratamiento (para 5 días)	Dosis de profilaxis (para 10 días)	Tamaño del dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
6 kg	18 mg	3,0 ml	13,0 ml dos veces al día	3,0 ml una vez al día	3,0 ml (o 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dos veces al día	3,3 ml una vez al día	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml una vez al día	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dos veces al día	3,8 ml una vez al día	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml una vez al día	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dos veces al día	4,3 ml una vez al día	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml una vez al día	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dos veces al día	4,8 ml una vez al día	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml una vez al día	5,0 ml

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 (según la tabla posológica anterior) 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/>.



ANEXO

**CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y
EFICAZ DEL MEDICAMENTO QUE SE IMPLEMENTARÁN EN LOS ESTADOS
MIEMBROS**



CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO QUE SE IMPLEMENTARÁN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Los Estados Miembros asegurarán que son implementadas todas las condiciones o restricciones relativas a la seguridad y al uso eficaz del medicamento descrito más abajo.

Los Estados Miembros asegurarán que el TAC proveerá a todos los especialistas que puedan prescribir o usar Tamiflu con una carta de Comunicación al Profesional Sanitario Directo, cuyo texto se adjunta al informe de evaluación del CHMP. Los Estados Miembros acordarán con el TAC el plan de comunicación de dicha carta.

