

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Tamiflu®

Oseltamivir

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Tamiflu es un antivírico.

1.2 Forma farmacéutica

Cápsulas de gelatina dura.

Las cápsulas de 30 mg constan de un cuerpo de color amarillo claro opaco con la impresión "ROCHE" y una tapa de color amarillo claro opaco con la impresión "30 mg". Las impresiones son de color azul.

Las cápsulas de 45 mg constan de un cuerpo de color gris opaco con la impresión "ROCHE" y una tapa de color gris opaco con la impresión "45 mg". Las impresiones son de color azul.

Las cápsulas de 75 mg constan de un cuerpo de color gris opaco con la impresión "ROCHE" y una tapa de color amarillo claro opaco con la impresión "75 mg". Las impresiones son de color azul.

Polvo para suspensión oral.

El polvo es un granulado, o granulado aglomerado, de color blanco o amarillo claro.

1.3 Vía de administración

Oral (p.o.).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: fosfato de oseltamivir

Cápsulas de 30 mg, con 39,4 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 30 mg de oseltamivir.

Cápsulas de 45 mg, con 59,1 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 45 mg de oseltamivir.

Cápsulas de 75 mg, con 98,5 mg de fosfato de oseltamivir, equivalentes a 75 mg de oseltamivir.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Polvo para suspensión oral; reconstituido con agua en una concentración del 1,2%, contiene 12 mg de oseltamivir por mililitro de agua.

Polvo para suspensión oral; reconstituido con agua en una concentración del 0,6%, contiene 6 mg de oseltamivir por mililitro de agua.

Excipientes

Cápsula de 30 mg: [Según lo aprobado en Registro sanitario](#)

Cápsula de 45 mg:
[Según lo aprobado en Registro sanitario](#)

Cápsula de 75 mg: [Según lo aprobado en Registro sanitario](#)

Suspensión oral de 12 mg/mL: [Según lo aprobado en Registro sanitario](#)

Suspensión oral de 6 mg/mL: [Según lo aprobado en Registro sanitario](#)

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tamiflu está indicado para el tratamiento de la gripe en adultos y niños a partir de 6 meses de edad (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*, 2.4 *Advertencias y precauciones* y 3.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Tamiflu sólo está indicado en niños mayores de 6 meses de edad durante un brote pandémico de gripe

Tamiflu está indicado para la prevención (profilaxis) de la gripe en adultos y niños a partir de 1 año de edad.

2.2 Posología y forma de administración

Tamiflu puede tomarse con o sin alimentos (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). Ahora bien, en algunos pacientes puede mejorar la tolerabilidad de Tamiflu si éste se toma con alimentos.

Cuando no sea fácil de conseguir la presentación comercializada de Tamiflu en suspensión oral, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis adecuadas de Tamiflu (v. **Instrucciones para preparar una mezcla** al final del prospecto).

Dosis habitual

Tratamiento de la gripe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes al comienzo de los síntomas gripales.

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu en cápsulas para adultos y adolescentes ≥ 13 años es de 75 mg dos veces al día, durante 5 días. Los adultos y los adolescentes ≥ 13 años con dificultades para deglutir las cápsulas pueden recibir una dosis de 75 mg de Tamiflu en suspensión dos veces al día, durante 5 días.

Niños

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir tratamiento con una cápsula de 75 mg dos veces al día o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral recomendada de Tamiflu en suspensión para los niños ≥ 1 año de edad:

<i>Peso corporal</i>	<i>Dosis recomendada durante 5 días</i>	<i>Cantidad de suspensión oral</i>
≤ 15 kg	30 mg dos veces al día	5,0 ml dos veces al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día	7,5ml dos veces al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día	10,0 ml dos veces al día
> 40 kg	75 mg dos veces al día	12,5 ml dos veces al día

Para administrar la suspensión oral de Tamiflu a niños ≥ 1 año se suministra una jeringa dosificadora con las marcas correspondientes a 30 mg, 45 mg y 60 mg.

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu la prepare un farmacéutico (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Dosis oral recomendada de Tamiflu en suspensión para niños de 6-12 meses de edad durante un brote pandémico de gripe:

Según los pocos datos de farmacocinética disponibles hasta ahora, con una dosis de 3 mg/kg dos veces al día se alcanza una exposición plasmática al metabolito activo en la mayoría de los niños de 6-12 meses comparable a la clínicamente eficaz en niños mayores y en los adultos.

Las dosis que deben prepararse –por un farmacéutico– se describen en el apartado 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.

Prevención de la gripe

Adultos y adolescentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la prevención de la gripe tras el contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día, durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos días siguientes a la exposición. La dosis recomendada para la prevención durante un brote comunitario de gripe es de 75 mg una vez al día. La seguridad y la eficacia están demostradas para un período de hasta seis semanas. La protección se mantiene tanto tiempo como dure la administración.

Niños a partir de 1 año de edad

Los niños con un peso > 40 kg que puedan deglutir las cápsulas también pueden recibir profilácticamente una cápsula diaria de 75 mg o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg una vez al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

Dosis oral profiláctica de Tamiflu en suspensión que se recomienda para niños ≥ 1 año de edad:

<i>Peso corporal</i>	<i>Dosis recomendada durante 5 días</i>	<i>Cantidad de suspensión oral</i>
≤ 15 kg	30 mg dos veces al día	5,0 ml dos veces al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día	7,5ml dos veces al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día	10,0 ml dos veces al día
> 40 kg	75 mg dos veces al día	12,5 ml dos veces al día

Para la administración en suspensión oral de Tamiflu se suministra una jeringa dosificadora con las marcas correspondientes a 30 mg, 45 mg y 60 mg.

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu se prepare según v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de iniciar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciarse la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. (V. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 2.4 *Advertencias y precauciones*). La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados. Por consiguiente, no pueden realizarse recomendaciones posológicas para este grupo.

Prevención de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg cada dos días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de iniciar la diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para la prevención una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciarse la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 2.4 *Advertencias y precauciones*). La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados. Por consiguiente, no pueden realizarse recomendaciones posológicas para este grupo.

Insuficiencia hepática

Ni el tratamiento ni la prevención de la gripe con Tamiflu requieren ajustes posológicos en pacientes con una disfunción hepática leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No se han estudiado la seguridad y la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

Se recomienda la prevención estacional durante 12 semanas en los pacientes inmunodeprimidos a partir de 1 año de edad. No es necesario ajustar la dosis (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Ancianos

Ni el tratamiento ni la prevención de la gripe con Tamiflu requieren ajustes posológicos en los pacientes ancianos (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Niños

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Según los pocos datos de farmacocinética disponibles, con una dosis de 3 mg/kg dos veces al día se alcanza una exposición plasmática al metabolito activo en la mayoría de los niños de 6-12 meses comparable a la clínicamente eficaz en niños mayores y en los adultos. No existen datos clínicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

suficientes para una recomendación posológica en niños menores de 6 meses (v. 2.1 Indicaciones terapéuticas).

2.3 *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad al fosfato de oseltamivir o a algún otro componente de Tamiflu.

2.4 *Advertencias y precauciones*

Durante la administración de Tamiflu a pacientes con gripe, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos acontecimientos adversos, descritos también en pacientes con gripe no tratados con Tamiflu. Tres estudios epidemiológicos distintos a gran escala han confirmado que los pacientes con gripe tratados con Tamiflu no corren un riesgo mayor de sufrir episodios neuropsiquiátricos que los pacientes con gripe que no reciben antivíricos (v. 2.6.2 Experiencia tras la comercialización).

Hubo reportes postcomercialización (principalmente de Japón) de autoagresión y confusión asociado al uso de Oseltamivir en pacientes con influenza. Los reportes eran principalmente en pacientes pediátricos. Se desconoce si estos efectos están relacionados con el fármaco. Los pacientes con influenza, a lo largo del periodo de tratamiento deberán ser estrechamente vigilados para detectar cualquier síntoma anormal.

La eficacia de Tamiflu se ha demostrado únicamente en la gripe causada por los virus A y B.

Para ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal, v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol. Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

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

No procede.

2.4.2 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*

De la información obtenida en los estudios de farmacología y farmacocinética del fosfato de oseltamivir se deduce que son improbables interacciones clínicamente importantes.

El oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por esterasas. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables interacciones por desplazamiento farmacológico.

Los estudios *in vitro* demostraron que ni el fosfato de oseltamivir ni su metabolito activo constituyen un sustrato propicio para las oxidasas de función mixta del citocromo P450 ni para las glucuroniltransferasas (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas). De acuerdo con el mecanismo de acción, no hay fundamentos para suponer interacciones con los anticonceptivos orales.

La cimetidina, inhibidor inespecífico de las isoenzimas del citocromo P450 y competidor por la secreción tubular renal de los fármacos básicos o catiónicos, no altera las concentraciones plasmáticas del oseltamivir ni de su metabolito activo.

Teniendo en cuenta el margen de seguridad de la mayoría de estos fármacos, las características de la eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad de excreción por estas vías, no es probable que se den interacciones farmacológicas clínicamente importantes. La coadministración de probenecida duplica, aproximadamente, la exposición al metabolito activo, como consecuencia de un descenso de la secreción tubular renal. Sin embargo, dado el amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ningún ajuste posológico si el fosfato de oseltamivir se coadministra con probenecida.

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica.

La coadministración de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, su metabolito activo y paracetamol.

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito principal cuando Tamiflu se ha administrado con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

En los ensayos clínicos de fase III de tratamiento y prevención de la gripe, Tamiflu se ha administrado junto con fármacos de uso frecuente, como IECA (enalapril, captopril), diuréticos tiazídicos (bendrofluacida), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, azitromicina, eritromicina y doxiciclina), antihistamínicos H₂ (ranitidina, cimetidina), bloqueantes β (propranolol), xantinas (teofilina), simpaticomiméticos (pseudoefedrina), opioides (codeína), corticosteroides, broncodilatadores inhalados y analgésicos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, paracetamol). No se han observado cambios ni en el tipo ni en la frecuencia de los acontecimientos adversos como consecuencia de la coadministración de Tamiflu con estos compuestos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

2.5 *Uso en poblaciones especiales*

2.5.1 Embarazo

Los estudios de reproducción animal en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratógeno. Estudios de toxicidad en la fertilidad y la reproducción se han realizado en ratas. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad con ninguna de las dosis ensayadas de Tamiflu. Comparada con la exposición de las madres, la exposición fetal al fármaco en las ratas y los conejos fue del 15-20%.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos sobre el uso del oseltamivir en mujeres embarazadas; sin embargo, existen datos obtenidos en la postcomercialización y en estudios de observación que muestran el beneficio de la actual pauta posológica en esta población de pacientes. Los resultados de análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo, si bien no se recomienda ajustar la dosis en las mujeres embarazadas tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Estos datos junto con los de los estudios en animales no revelan ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en la gestación o el desarrollo embrionario y posnatal (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Las mujeres embarazadas pueden recibir Tamiflu teniendo en cuenta la información disponible sobre seguridad, la patogenicidad de la cepa del virus de la gripe circulante y las enfermedades subyacentes de la embarazada.

2.5.2 Lactancia

El oseltamivir y su metabolito activo pasan a la leche de las ratas. Sobre niños amamantados por madres que estén tomando Tamiflu y sobre el paso del oseltamivir a la leche materna existe muy poca información. Los pocos datos existentes demuestran que el oseltamivir y su metabolito activo se han detectado en la leche materna, pero las concentraciones eran bajas, lo que se traduciría en una dosis subterapéutica para el lactante. Teniendo en cuenta esta información, la patogenicidad de la cepa del virus de la gripe circulante y las enfermedades subyacentes de la madre lactante, puede considerarse la administración de oseltamivir..

2.5.3 Uso en pediatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.4 Uso en geriatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.5 Insuficiencia renal

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

2.5.6 Insuficiencia hepática

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos**

El perfil global de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos en estudios clínicos en más de 2.647 adultos/adolescentes y 858 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y en más de 1.945 adultos/adolescentes y 148 niños que lo recibieron como prevención de la gripe. En los estudios de tratamiento en adultos/adolescentes, las reacciones adversas (RA) notificadas con más frecuencia fueron náuseas, vómitos y cefalea. La mayoría de estas RA se notificaron en una única ocasión, se produjeron en el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En los estudios de prevención en adultos/adolescentes, las RA notificadas con más frecuencia fueron náuseas, vómitos, cefalea y dolor. En los niños, la RA más frecuentemente descrita fueron vómitos. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones no condujeron a la retirada de Tamiflu.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes

La tabla 1 recoge las RA en los estudios de tratamiento y prevención en adultos/adolescentes que se produjeron con mayor frecuencia ($\geq 1\%$) 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 prevención) de Tamiflu que con placebo.

La población incluida en los estudios de tratamiento de la gripe estaba formada por adultos/adolescentes sanos y por pacientes “de riesgo” (pacientes con un riesgo mayor de sufrir complicaciones asociadas con la gripe, por ejemplo ancianos y pacientes con una cardiopatía o una enfermedad respiratoria crónicas). En general, el perfil de seguridad en los pacientes “de riesgo” fue cualitativamente similar al registrado en los adultos/adolescentes sanos.

El perfil de seguridad descrito en los sujetos que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu como prevención (75 mg una vez al día hasta 6 semanas) era cualitativamente similar al registrado en los estudios de tratamiento (tabla 1), a pesar de la mayor duración de la administración en los estudios de prevención.

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con RA observadas en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes del grupo oseltamivir en los estudios de Tamiflu como tratamiento o prevención de la gripe (diferencia con placebo $\geq 1\%$)

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i> Reacción adversa	Estudios de tratamiento		Estudios de prevención		Frecuencia ^a
	Oseltamivir (75 mg 2 v/d ^b) n = 2.647	Placebo n = 1.977	Oseltamivir (75 mg 1 v/d ^b) n = 1.945	Placebo n = 1.588	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
Náuseas	10%	6%	8%	4%	Muy frecuente
Vómitos	8%	3%	2%	1%	Frecuente
<i>Trastornos neurológicos y del sistema nervioso</i>					
Cefalea	2%	1%	17%	16%	Muy frecuente
<i>Trastornos generales</i>					
Dolor	< 1%	< 1%	4%	3%	Frecuente

^a Se indica la frecuencia únicamente en el grupo de oseltamivir. La frecuencia se define según las categorías estándar siguientes: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

^b v/d = veces al día

A continuación se muestran los acontecimientos adversos notificados en $\geq 1\%$ de los adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir en los estudios de tratamiento ($n = 2.647$) y de prevención ($n = 1.945$) cuando fue superior la frecuencia en los pacientes que recibieron placebo o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y placebo fue $< 1\%$:

- *Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incl. dolor epigástrico, 2% frente a 3%)
 - Prevención: diarrea (3% frente a 4%), dolor epigástrico (2% frente a 2%), dispepsia (1% frente a 1%)
- *Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: bronquitis (3% frente a 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente a 1%)
 - Prevención: nasofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente a 3%), gripe (2% frente a 3%)
- *Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: mareos (incl. vértigo, 2% frente a 3%)
 - Prevención: fatiga (7% frente a 7%), pirexia (2% frente a 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente a 2%), mareos (1% frente a 1%), dolor en una extremidad (1% frente a $< 1\%$)
- *Trastornos neurológicos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: insomnio (1% frente a $< 1\%$)
 - Prevención: insomnio (1% frente a $< 1\%$)
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: tos (2% frente a 2%), congestión nasal (1% frente a 1%)
 - Prevención: congestión nasal (7% frente a 7%), dolor de garganta (5% frente a 5%), tos (5% frente a 6%), rinorrea (1% frente a 1%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

- *Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos (Tamiflu frente a placebo):*
 - Prevención: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente a 2%), mialgia (1% frente a 1%)
- *Trastornos del aparato reproductor y mamarios (Tamiflu frente a placebo):*
 - Prevención: dismenorrea (3% frente a < 3%)

Tratamiento y prevención de la gripe en los ancianos

No se registraron diferencias de tolerabilidad clínicamente importantes entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población más joven (edad: hasta 65 años).

Prevención de la gripe en personas inmunodeprimidas

En un estudio de prevención de 12 semanas en 475 personas inmunodeprimidas, de las cuales 18 eran niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en las 238 que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los estudios clínicos de profilaxis con Tamiflu.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Tratamiento y prevención de la gripe en los niños ≥ 1 año de edad

En los estudios clínicos de tratamiento de la gripe con oseltamivir participaron en total 1.480 niños (incluyendo niños sanos de 1-12 años y asmáticos de 6-12 años). A 858 niños se les administró la suspensión de oseltamivir como tratamiento.

La reacción adversa observada en $\geq 1\%$ de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los estudios clínicos como tratamiento de la gripe contraída de manera natural ($n = 858$) y cuya incidencia es al menos un 1% mayor con Tamiflu que con placebo ($n = 622$) fueron los vómitos (16% con oseltamivir frente a 8% con placebo). Entre los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un estudio de prevención postexposición en hogares ($n = 99$), así como en un estudio aparte de prevención pediátrica de 6 semanas ($n = 49$), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir frente a 2% en el grupo sin prevención). Tamiflu se toleró bien en estos estudios; los acontecimientos adversos registrados concordaban con los observados anteriormente en estudios de tratamiento pediátrico.

A continuación se muestran los acontecimientos adversos notificados con oseltamivir en $\geq 1\%$ de los niños en los estudios de tratamiento ($n = 858$) o $\geq 5\%$ de los niños en los estudios de prevención ($n = 148$) cuando fue superior la frecuencia en los que recibieron placebo/ninguna prevención o cuando la diferencia entre los grupos de oseltamivir y placebo/ninguna prevención fue $< 1\%$:

- *Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: diarrea (9% frente a 9%), náuseas (4% frente a 4%), dolor abdominal (incl. dolor epigástrico, 3% frente a 3%)
- *Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: otitis media (5% frente a 8%), bronquitis (2% frente a 3%), neumonía (1% frente a 3%), sinusitis (1% frente a 2%)
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: asma (incl. asma agravada, 3% frente a 4%), epistaxis (2% frente a 2%)
 - Prevención: tos (12% frente a 26%), congestión nasal (11% frente a 20%)
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: dermatitis (incl. dermatitis alérgica y atópica, 1% frente a 2%)
- *Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: dolor de oídos (1% frente a $< 1\%$)
- *Trastornos del ojo (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: conjuntivitis (incl. ojos rojos, secreción ocular y dolor ocular, 1% frente a $< 1\%$)

A continuación se señalan otros acontecimientos adversos notificados en estudios de tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

arriba, pero que en bases de datos mayores no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: linfadenopatía (1% frente a < 1%)
- *Trastornos del oído y del laberinto (Tamiflu frente a placebo):*
 - Tratamiento: trastorno de la membrana timpánica (<1% frente a 1%).

Datos observacionales en niños menores de 1 año

En dos estudios para caracterizar la farmacocinética, farmacodinamia y el perfil de seguridad de la terapia con oseltamivir en 124 niños menores de un año infectados con gripe, el perfil de seguridad fue similar en el grupo etario, se reportaron vómitos, diarrea y dermatitis del pañal como las reacciones adversas más frecuentes (ver 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). No hay datos disponibles para niños menores de 36 semanas.

Los datos sobre la seguridad de Tamiflu como tratamiento de la gripe en niños menores de 1 año provenientes de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (en total, más de 2.400 niños de este grupo de edad), bases de datos epidemiológicos e informes de postcomercialización sugieren que el perfil de seguridad en los niños menores de 1 año es similar al de los niños de 1 año o más de edad.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Tras la comercialización de Tamiflu se han observado los acontecimientos adversos señalados a continuación: Dado que estos acontecimientos se notifican voluntariamente y corresponden a una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable o establecer una relación causal con la exposición a Tamiflu.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han descrito reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo reacciones alérgicas de la piel, a saber: dermatitis, exantema, eccema, urticaria, eritema multiforme, alergia, reacciones anafilácticas/anafilactoides, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema hepatobiliar: Se han notificado hepatitis y elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad de tipo gripal en tratamiento con oseltamivir.

Trastornos psiquiátricos/Trastornos del sistema nervioso: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con gripe, niños y adolescentes predominantemente, se han descrito convulsiones y delirio (con síntomas como nivel de consciencia alterado, confusión, comportamiento anómalo, ideas delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas). En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. Se desconoce la contribución de Tamiflu a estos fenómenos. Tales episodios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

neuropsiquiátricos se han descrito también en pacientes con gripe que no tomaban Tamiflu.

Trastornos gastrointestinales: Se ha notificado hemorragia gastrointestinal tras la administración de Tamiflu. En particular, se ha descrito colitis hemorrágica que remitió una vez que había disminuido la intensidad de la gripe o se había suspendido el tratamiento con Tamiflu.

2.6.2.1 Alteraciones analíticas

Se ha descrito elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad de tipo gripal que recibían oseltamivir (v. 2.6.2 Experiencia tras la comercialización).

2.7 Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis de Tamiflu en los ensayos clínicos y en la farmacovigilancia tras la comercialización. En la mayoría de los casos descritos de sobredosis no se notificaron acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos descritos tras una sobredosis eran similares en índole y distribución a los observados con dosis terapéuticas de Tamiflu, descritos en 2.6 Reacciones adversas.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El fosfato de oseltamivir es un profármaco del carboxilato de oseltamivir, un potente inhibidor selectivo de las neuraminidasas de los virus A y B de la gripe. Estas enzimas son principalmente importantes para que las partículas víricas recién formadas abandonen las células infectadas y se diseminen los virus infecciosos. También se ha apuntado que las neuroaminidasas pueden desempeñar una función en la entrada del virus en las células no infectadas.

El carboxilato de oseltamivir inhibe las neuraminidasas de los virus gripales A y B. Para inhibir en un 50% la actividad enzimática (CI₅₀) son suficientes concentraciones nanomolares de carboxilato de oseltamivir. El carboxilato de oseltamivir también inhibe la infección por virus de la gripe y su replicación *in vitro*, así como la replicación de los virus de la gripe y su patogenicidad *in vivo*.

Clasificación ATC: Inhibidores de la neuroaminidasa.

Código ATC: J05AH02

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Se ha demostrado la eficacia clínica de Tamiflu en estudios de infección experimental en el ser humano y en estudios clínicos de fase III de gripe contraída de manera natural.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

En los estudios de gripe natural y experimental, el tratamiento con Tamiflu no afectó a la respuesta inmunitaria humoral a la infección. No se espera tampoco que la ingestión de Tamiflu influya en la respuesta de los anticuerpos a las vacunas inactivadas.

Estudios clínicos de gripe natural

En los ensayos clínicos de fase III realizados en la temporada de gripe 1997-1998 del hemisferio norte, se trató a pacientes con Tamiflu hasta 40 horas después de notificada la instauración de síntomas gripales. En estos estudios, el 97% de los pacientes estaban infectados por el virus gripal A, y el 3%, por el virus gripal B. El tratamiento con Tamiflu acortó significativamente en 32 horas la duración de los signos y síntomas gripales clínicamente importantes. En los pacientes con gripe confirmada, la intensidad de los signos y síntomas disminuyó también con Tamiflu en un 38% en comparación con placebo. Además, la incidencia de complicaciones asociadas a la gripe que requieren tratamiento antibiótico disminuyó con Tamiflu aproximadamente un 50% en los adultos jóvenes y por lo demás sanos. Estas complicaciones consistían en bronquitis, neumonía, sinusitis y otitis media. En estos estudios clínicos de fase III hubo signos claros de eficacia en las variables de valoración secundarias relacionadas con la actividad antivírica, toda vez que se observó un descenso tanto de la duración de la eliminación del virus como del ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) de los títulos víricos.

Según los datos de un estudio de tratamiento de la gripe en ancianos, la administración de 75 mg de Tamiflu dos veces al día durante cinco días se asoció con una disminución de la mediana de duración de la gripe con significación clínica, similar a la observada en los estudios de tratamiento de la gripe en adultos más jóvenes. En otro estudio, pacientes de edad superior a 13 años con gripe y enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica simultáneamente recibieron el mismo régimen de Tamiflu o de placebo. No se observó ninguna diferencia en la mediana del tiempo hasta la remisión de todos los síntomas entre los pacientes tratados con Tamiflu y los que recibieron placebo; sin embargo, la duración de la enfermedad febril se acortó con Tamiflu en aproximadamente un día. La proporción de pacientes que eliminaban virus los días 2 y 4 también disminuyó notablemente con el tratamiento activo. En comparación con la población adulta general, no hubo diferencias en el perfil de seguridad de Tamiflu en las poblaciones de riesgo.

Tratamiento de la gripe en niños

Se realizó un estudio de doble ciego de Tamiflu controlado con placebo en niños de 1-12 años (media: 5,3 años) con fiebre ($>100^{\circ}\text{F}$ / $37,8^{\circ}\text{C}$) y un síntoma respiratorio (tos o coriza) cuando el virus de la gripe estaba ya diseminado entre la población general. En este estudio, el 67% de los pacientes infectados eran portadores del virus gripal A, y el 33%, del virus gripal B. En comparación con placebo, el tratamiento con Tamiflu en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas redujo significativamente la duración de la enfermedad en 35,8 horas. Se definió la duración de la enfermedad como el tiempo transcurrido hasta la remisión de la tos, y de la congestión nasal, la resolución de la fiebre y la normalización del estado de salud y la vida cotidiana. La proporción de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

pacientes que sufrieron otitis media aguda disminuyó en un 40% entre los niños tratados con Tamiflu en comparación con placebo. En los niños tratados con Tamiflu se normalizaron el estado de salud y la vida diaria casi 2 días antes que en los del grupo de placebo.

Se realizó un segundo estudio en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, de los cuales el 53,6% presentaban gripe. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración de la enfermedad no disminuyó significativamente. En el día 6 (último día de tratamiento), el FEV₁ había aumentado en un 10,8% en el grupo tratado con oseltamivir, frente a un 4,7% en el grupo de placebo (p = 0,0148).

Estudios de prevención la gripe

Prevención de la gripe en adultos y adolescentes

La eficacia de Tamiflu para prevenir la gripe A y B natural se ha demostrado en tres estudios clínicos de fase III.

En un estudio de fase III en adultos y adolescentes en contacto con una persona con gripe en su domicilio, Tamiflu, empezado a tomar dentro de los 2 días siguientes al inicio de los síntomas en la persona infectada y mantenido durante 7 días, redujo significativamente en un 92% la incidencia de la gripe entre los sujetos en contacto con la persona infectada.

En un estudio de doble ciego y controlado con placebo en adultos de 18-65 años no vacunados y por lo demás sanos, Tamiflu redujo significativamente la incidencia de los síntomas clínicos de gripe en un 76% durante un brote comunitario de la infección. Los participantes en este estudio recibieron Tamiflu por espacio de 42 días.

En un estudio de doble ciego y controlado con placebo en ancianos institucionalizados, de los cuales el 80% habían sido vacunados en la temporada del estudio, Tamiflu redujo significativamente la incidencia de los síntomas clínicos de gripe en un 92%. En el mismo estudio, Tamiflu redujo significativamente la incidencia de la bronquitis, la neumonía y la sinusitis asociadas a la gripe en un 86%. Los participantes en este estudio recibieron Tamiflu por espacio de 42 días.

En los tres estudios clínicos, aproximadamente el 1% de las personas que tomaron Tamiflu como prevención de la gripe contrajeron la infección durante el período de administración.

En estos estudios clínicos de fase III, Tamiflu también redujo significativamente la incidencia de eliminación del virus y previno con éxito la transmisión vírica en las familias.

Prevención de la gripe en los niños

La eficacia de Tamiflu para prevenir la gripe natural se ha demostrado en un estudio de prevención postexposición en hogares en el que participaron niños de 1 a 12 años como casos índice y como contactos familiares. La variable principal de la eficacia de este

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

estudio fue la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio. En este estudio, la administración a niños que no presentaban eliminación basal del virus de una dosis diaria de 30-75 mg de Tamiflu en suspensión oral durante 10 días redujo la incidencia de la gripe clínica confirmada en laboratorio del 21% (15/70) en el grupo sin prevención al 4% (2/47) en el grupo con prevención.

Prevención de la gripe en pacientes inmunodeprimidos

Se realizó un estudio de doble ciego, controlado con placebo, de prevención estacional de la gripe en 475 personas inmunodeprimidas, de las que 18 era niños de 1-12 años. Se evaluó la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio (test de RT-PCR más temperatura oral $>99,0^{\circ}\text{F}/37,2^{\circ}\text{C}$ más tos y/rinitis aguda; valores de 24 h en todos los casos). Entre los sujetos que no eliminaban ya virus al comenzar el estudio, Tamiflu redujo la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio del 3,0% (7/231) en el grupo sin prevención al 0,4% (1/232) en el grupo con prevención.

Resistencia vírica

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa vírica

Estudios clínicos: El riesgo de que aparezcan virus de la gripe con una sensibilidad reducida o resistentes al oseltamivir se ha estudiado en ensayos clínicos patrocinados por Roche. Todos los pacientes portadores de virus resistentes al oseltamivir lo fueron transitoriamente, tuvieron un aclaramiento vírico normal y no presentaron ningún empeoramiento de los síntomas subyacentes.

Pacientes	Pacientes con mutaciones de resistencia (%)	
	Fenotipado*	Genotipado y fenotipado*
Adultos y adolescentes	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* No se realizó en todos los estudios un genotipado completo.

No se ha observado ningún indicio de farmacorresistencia asociada con la administración de Tamiflu en los estudios clínicos realizados hasta ahora de prevención de la gripe postexposición (7 días), postexposición a domicilio (10 días) y estacional (42 días) en personas inmunocompetentes. Tampoco se ha observado resistencia en un estudio de profilaxis de 12 semanas en personas inmunodeprimidas.

Datos clínicos y de farmacovigilancia: Se han detectado mutaciones espontáneas asociadas con una reducción de la sensibilidad *in vitro* al oseltamivir en virus de la gripe A y B aislados en pacientes no expuestos al oseltamivir. Por ejemplo, en el año 2008 se detectó la sustitución H275Y asociada con resistencia al oseltamivir en $> 99\%$ de las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

cepas de virus H1N1 2008 circulantes en Europa, mientras que el virus H1N1 2009 (“gripe porcina”) fue casi uniformemente sensible al oseltamivir. También se han aislado cepas resistentes en pacientes inmunocompetentes y en pacientes inmunodeprimidos tratados con oseltamivir. La sensibilidad al oseltamivir y la prevalencia de tales virus parecen variar estacional y geográficamente. Resistencia al oseltamivir también se ha descrito en pacientes con gripe H1N1 pandémica en relación con regímenes tanto terapéuticos como profilácticos.

La tasa de aparición de resistencia puede ser mayor entre las personas más jóvenes y en las inmunodeprimidas. Se han hallado mutaciones en las neuraminidasas N1 y N2 de virus resistentes al oseltamivir aislados en pacientes tratados con oseltamivir y en cepas de laboratorio de virus de la gripe resistentes al oseltamivir. Las mutaciones de resistencia suelen ser específicas del subtipo vírico.

Los prescriptores han de tener en cuenta la información disponible sobre la sensibilidad farmacológica de los virus de la gripe en cada estación a la hora de decidir sobre el uso de Tamiflu (v. datos más recientes en las páginas web de la OMS o los gobiernos locales).

3.2 *Propiedades farmacocinéticas*

3.2.1 *Absorción*

El oseltamivir se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras la administración oral de fosfato de oseltamivir, y se convierte en su metabolito activo principalmente por acción de las esterasas hepáticas. Las concentraciones plasmáticas de metabolito activo son ya detectables en el espacio de 30 minutos, alcanzan sus valores máximos a las 2-3 horas de la administración y superan ampliamente (> 20 veces) las concentraciones plasmáticas del profármaco. Al menos el 75 % de una dosis oral alcanza la circulación general en forma de metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y el metabolito activo son proporcionales a la dosis y no varían cuando Tamiflu se administra simultáneamente con alimentos (v. 2.2 Posología y forma de administración).

3.2.2 *Distribución*

El volumen medio de distribución en equilibrio (V_e) del metabolito activo se sitúa en torno a los 23 litros en el ser humano.

La porción activa llega a todos los lugares fundamentales de la infección gripal, según se ha demostrado en los estudios con hurones, ratas y conejos. En estos estudios se detectaron concentraciones antivíricas de metabolito activo en el tejido pulmonar, el líquido de lavado broncoalveolar, la pituitaria nasal, el oído medio y la tráquea tras la administración oral de fosfato de oseltamivir.

El metabolito activo apenas se une a las proteínas plasmáticas humanas (fracción unida a proteínas: aprox. 3%). La unión del profármaco a las proteínas plasmáticas humanas es del 42%. Estos niveles no son suficientes para causar interacciones farmacológicas importantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

3.2.3 Metabolismo

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Ni el oseltamivir ni su metabolito activo son sustratos o inhibidores de isoenzimas del citocromo P450 (v. 2.4.2 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

3.2.4 Eliminación

El oseltamivir absorbido se elimina principalmente (> 90 %) por biotransformación en su metabolito activo. Éste, por su parte, no se metaboliza, y se elimina con la orina. Las concentraciones plasmáticas máximas de metabolito activo descienden con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de las personas.

El metabolito activo se elimina casi por completo (> 99 %) por excreción renal. El aclaramiento renal (18,8 l/h) es superior a la filtración glomerular (7,5 l/h), lo cual es indicativo de que, además de la filtración glomerular, interviene también un mecanismo de secreción tubular. Con las heces se elimina menos del 20% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales***Pacientes con insuficiencia renal***

La administración a pacientes con insuficiencia renal de diverso grado de 100 mg de Tamiflu dos veces al día, durante 5 días, puso de manifiesto que la exposición al metabolito activo es inversamente proporcional al deterioro de la función renal.

Tratamiento de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de iniciar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. Para los pacientes en diálisis peritoneal se recomienda como tratamiento de la gripe una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciarse la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4 Advertencias y precauciones). La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados. Por consiguiente, no pueden realizarse recomendaciones posológicas para este grupo.

Prevención de la gripe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30 -60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg cada dos días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de iniciar la diálisis. Para mantener una concentración plasmática terapéutica debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. Para pacientes en diálisis peritoneal se recomienda como prevención de la gripe una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciarse la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4 Advertencias y precauciones). La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados. Por consiguiente, no pueden realizarse recomendaciones posológicas para este grupo.

Insuficiencia hepática

De acuerdo con los estudios *in vitro* y en animales, no se esperan aumentos significativos de la exposición al oseltamivir o su metabolito activo, lo que se ha confirmado en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales). No se han estudiado la seguridad y la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Ancianos

La exposición al metabolito activo en equilibrio estacionario era un 25-35% mayor en los ancianos (edad: 65-78 años) que en adultos jóvenes tratados con dosis comparables de Tamiflu. Los valores de semivida observados en los ancianos eran similares a los registrados en los adultos jóvenes. Considerando los datos sobre exposición farmacológica y tolerabilidad, en los pacientes ancianos no es necesario ajustar la dosis de Tamiflu ni para el tratamiento ni para la prevención de la gripe (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

Mujeres embarazadas

Un análisis farmacocinético poblacional combinado indica que la pauta posológica de Tamiflu descrita en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración* da lugar a una menor exposición (por término medio un 30% en todos los trimestres) al metabolito activo en las mujeres embarazadas en comparación con las que no están embarazadas. No obstante, la menor exposición prevista sigue siendo superior a las concentraciones inhibitorias (valores de CI_{95}) y se mantiene en el nivel terapéutico para diversas cepas de virus de la gripe. Por otra parte, en estudios observacionales se ha demostrado el beneficio de la actual pauta posológica en esta población de pacientes. En consecuencia, no se recomienda ajustar la dosis en las mujeres embarazadas, tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Niños a partir de 1 año de edad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Se ha estudiado la farmacocinética de Tamiflu en ensayos farmacocinéticos de dosis únicas en niños de 1 a 16 años de edad. La farmacocinética de dosis múltiples se ha estudiado en un ensayo clínico en un pequeño número de niños de 3-12 años. El aclaramiento del metabolito activo, corregido por el peso corporal, fue más rápido en los niños pequeños que en los adultos, lo que se tradujo en una menor exposición en estos niños por mg de dosis/kg. Dosis de 2 mg/kg y dosis unitarias de 30 mg y 45 mg administradas a niños en las categorías adecuadas según la recomendación en el apartado 2.2 proporcionaron exposiciones al carboxilato de oseltamivir comparables a las alcanzadas en los adultos que habían recibido una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). La farmacocinética del oseltamivir en los niños de más de 12 años es similar a la observada en los adultos.

Niños de 6-12 meses

Son pocos los datos sobre la exposición en el subgrupo de pacientes de 6-12 meses incluidos en el estudio de la farmacodinámica, farmacocinética y seguridad de niños con gripe menores de dos años. Los datos disponibles sugieren que la exposición tras una dosis de 3 mg/kg es similar en la mayoría de los niños de 6-12 meses a la registrada en niños mayores y en los adultos con la dosis aprobada. Los acontecimientos adversos notificados concordaban con el perfil de seguridad conocido en niños de más edad.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran ningún peligro especial para el ser humano de acuerdo con los resultados de los estudios convencionales realizados de farmacovigilancia, toxicidad de dosis múltiples y genotoxicidad.

3.3.1 Carcinogenicidad

Los resultados de tres estudios sobre potencial carcinógeno (dos de dos años de duración en ratas y ratones con oseltamivir y un ensayo de seis meses en ratones transgénicos Tg:AC con el metabolito activo) fueron negativos.

3.3.2 Mutagenicidad

En la batería estándar de ensayos de genotoxicidad fueron negativos los resultados del oseltamivir y su metabolito activo.

3.3.3 Trastornos de la fertilidad

Un estudio sobre fertilidad en ratas con una dosis de 1.500 mg/kg/día demostró la ausencia de efectos adversos en uno y otro sexo.

3.3.4 Teratogenicidad

Estudios de teratología se han realizado en ratas y conejos con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se ha observado ningún efecto en el desarrollo embrionario fetal. En estudios prenatales y posnatales en ratas, una dosis de 1.500 mg/kg/día prolongaba el parto; el margen de seguridad entre la exposición humana y la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

dosis más alta sin efectos (500 mg/kg/día) en las ratas es de 480 veces para el oseltamivir y de 44 veces para el metabolito activo. Comparada con la exposición de las madres, la exposición fetal al fármaco en las ratas y los conejos fue del 15-20%.

3.3.5 Otros efectos

El oseltamivir y el metabolito activo pasan a la leche de las ratas. Los pocos datos existentes indican que el oseltamivir y su metabolito activo pasan a la leche materna humana. Si se extrapolan los datos obtenidos en los animales, se obtienen estimaciones de 0,01 y 0,3 mg/día de uno y otro compuesto, respectivamente.

En una prueba de “maximación” en cobayos se observó un potencial de sensibilización cutánea al oseltamivir. Aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo sin formular presentaban un eritema tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación ocular reversible en los conejos.

Mientras que dosis únicas orales muy altas de fosfato de oseltamivir no tenían ningún efecto en ratas adultas, las mismas dosis en crías de 7 días eran tóxicas, incluida la muerte. Estos efectos se produjeron con dosis a partir de 657 mg/kg. Con 500 mg/kg no se observó ningún efecto adverso, tampoco en administración crónica (500 mg/kg/día durante 7-21 días posparto).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Polvo para suspensión oral:

Polvo: no debe conservarse a más de 30°C.

La suspensión reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente (no más de 25°C) durante 10 días o en un refrigerador (2-8°C) durante 17 días.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

Estabilidad

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con VEN en el envase.

Manipulación y eliminación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/ml

Preparación del polvo de Tamiflu para una suspensión oral

Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu la prepare según Posología y forma de administración

1. Para esponjar el polvo, golpetear ligeramente el frasco.
2. Medir 55 ml de agua. Utilizar la medida dosificadora (si se suministra con el envase) y llenarla hasta la marca indicada.
3. Agregar al frasco los 55 ml de agua para la reconstitución, cerrarlo y agitarlo bien durante 15 segundos.
4. Retirar el cierre a prueba de niños e insertar el adaptador en el cuello del frasco.
5. Colocar de nuevo el cierre a prueba de niños de manera que el frasco quede herméticamente cerrado. De este modo, quedará bien ajustado el adaptador del frasco y éste no podrá ser abierto por niños.

El paciente debe recibir el dispensador oral y la hoja con las instrucciones previstas para él. Se recomienda anotar en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida.

Preparación de la medicación para lactantes de 6-12 meses de edad

A continuación se describe la reconstitución de una solución con 10 mg/ml para proporcionar suficiente medicación para un tratamiento de 5 días.

El farmacéutico puede preparar una suspensión (10 mg/ml) de Tamiflu utilizando cápsulas de 30 mg, 45 mg o 75 mg y agua que contenga benzoato de sodio al 0,1% m/V como conservante.

En primer lugar, debe calcularse el volumen total que sea necesario reconstituir y dispensar a cada paciente. El volumen total requerido viene determinado por el peso del pacientes según la recomendación recogida en la tabla siguiente:

Volumen de suspensión reconstituida (10 mg/ml) en función del peso del paciente

Peso corporal (kg)	Volumen total que debe reconstituirse por peso del paciente (ml)
Hasta 7 kg	30 ml
De 7 a 12 kg	45 ml

En segundo lugar, debe determinarse el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato de sodio al 0,1% m/V agregado como conservante) que sean necesarios para alcanzar el volumen total (calculado según la tabla anterior: 30 ml, 45 ml) de suspensión (10 mg/ml) según se muestra en la tabla siguiente:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesarios para alcanzar el volumen total de suspensión reconstituida (10 mg/ml)

Volumen total de suspensión reconstituida que debe prepararse	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen requerido de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilícense cápsulas de una dosis alternativa*	10 cápsulas (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	44 ml

* Para obtener la concentración deseada no puede utilizarse un número entero de cápsulas; por ello, utilícense cápsulas de 30 mg o de 75 mg.

En tercer lugar, debe seguirse el procedimiento siguiente para reconstituir la suspensión (10 mg/ml) utilizando cápsulas de Tamiflu:

Depositar en el frasco el contenido del número requerido de cápsulas de Tamiflu y agregar la cantidad requerida de solución de benzoato de sodio (v. tabla superior).

Cerrar el frasco con la tapa y agitar durante dos minutos.

Colocar una etiqueta auxiliar sobre el frasco que diga "Agitar suavemente antes de usar".

Instruir a los padres o al cuidador para que deseche todo resto de solución una vez completado el tratamiento por el paciente.

Colocar una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (v. más abajo).

Conservación de la suspensión reconstituida en una farmacia (10 mg/ml)

Conservación a temperatura ambiente: permanece estable durante 3 semanas (21 días) si se conserva a temperatura ambiente: "no debe conservarse a más de 25°C".

Conservación en condiciones de refrigeración: permanece estable durante 6 semanas si se conserva a 2-8°C.

Colocar sobre el frasco una etiqueta de farmacia con el nombre del paciente y las instrucciones de utilización con fecha, nombre del medicamento y toda otra información necesaria de conformidad con la legislación farmacéutica local. Véanse las instrucciones posológicas en la tabla siguiente.

Posología para lactantes de 6-12 meses (3 mg/kg de peso) de una suspensión reconstituida (10 mg/ml) utilizando cápsulas de Tamiflu.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

Peso corporal	Dosis terapéutica (durante 5 días)
6 kg	1,8 ml dos veces al día
7 kg	2,1 ml dos veces al día
8 kg	2,4 ml dos veces al día
9 kg	2,7 ml dos veces al día
≥ 10 kg	3,0 ml dos veces al día

Nota: Con este procedimiento de reconstitución se obtiene una suspensión con 10 mg/ml que es diferente de la que se obtiene con el polvo comercial de Tamiflu para suspensión oral.

Dispensar la suspensión con una jeringa oral graduada para cantidades pequeñas de suspensión.

El cuidador debe mezclar la dosis adecuada con una cantidad igual de alimento líquido dulce, como agua con azúcar, jarabe de chocolate, jarabe de cerezas, salsas de postres (como caramelo o dulce de azúcar y mantequilla) para enmascarar el sabor amargo.

4.3 Presentación

Cápsulas de 75 mg	10
Cápsulas de 45 mg	10
Cápsulas de 30 mg	10
Frasco con polvo para suspensión oral.	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Marzo 2014

Fabricado para F.Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza
por Rottendorf Pharma GmbH, Ennigerloh, Alemania

Licenciante: [F. Hoffmann-la Roche Ltd, Grenzachertrasse 124, CH-4070, Basilea](#)

Instrucciones para preparar una mezcla

Cuando no sea fácil de conseguir la presentación comercializada de Tamiflu en suspensión oral, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis adecuadas de Tamiflu abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una pequeña cantidad (como máximo 1 cucharadita) de alimento edulcorado, como jarabe de chocolate normal o sin azúcar, miel (sólo en niños de dos o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

más años de edad), azúcar moreno o común disuelto en agua, salsas de postres, leche condensada, compota de manzana o yogur, para enmascarar el sabor amargo. A continuación, remuévase bien la mezcla y adminístrese todo el contenido al paciente. La mezcla debe tomarse inmediatamente tras la preparación.

En los pacientes que necesiten dosis de 30-60 mg, deben seguirse las siguientes instrucciones para obtener la dosis adecuada:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu de 75 mg sobre un pequeño recipiente y verter el polvo en el recipiente.
2. Añadir 5 ml de agua con una jeringa con marcas (denominada “jeringa graduada”) para ver la cantidad exacta de líquido que se echa. Remover durante unos dos minutos.
3. Extraer del recipiente con la jeringa la cantidad adecuada de mezcla. Ver la tabla siguiente para determinar la cantidad adecuada de mezcla según el peso del paciente. No es necesario extraer el polvo blanco que no se haya disuelto, puesto que es inerte. Pulsar el émbolo de la jeringa para vaciar todo el contenido en un segundo recipiente. Desechar la mezcla no utilizada.

Peso corporal	Dosis recomendada	Cantidad de mezcla de Tamiflu para una dosis
Inferior o igual a 15 kg	30 mg	2 ml
Más de 15 kg hasta 23 kg	45 mg	3 ml
Más de 23 kg hasta 40 kg	60 mg	4 ml

4. La dosis recomendada es de 30 mg, 45 mg o 60 mg dos veces al día, durante 5 días, para el tratamiento y de una vez al día para la prevención.
5. En el segundo recipiente, añadir una pequeña cantidad (como máximo 1 cucharadita) de un alimento edulcorado (para enmascarar el sabor amargo) y mezclar bien.
6. Remover la mezcla y administrar al paciente todo el contenido de este segundo recipiente. La mezcla debe tomarse inmediatamente tras la preparación. Si queda algo de mezcla dentro del recipiente, enjuagar el recipiente con una cantidad pequeña de agua y dársela al paciente para que tome este resto.

Para los pacientes que necesiten dosis de 75 mg, deben seguirse las siguientes instrucciones:

1. Abrir una cápsula de Tamiflu de 75 mg sobre un pequeño recipiente y verter el polvo en él.
2. Añadir una pequeña cantidad (como máximo una 1 cucharadita) de un alimento edulcorado (para enmascarar el sabor amargo) y mezclar bien.
3. Remover la mezcla y administrar al paciente todo el contenido del recipiente. La mezcla debe tomarse inmediatamente tras la preparación. Si queda algo de mezcla dentro del recipiente, enjuagar el recipiente con una cantidad pequeña de agua y dársela al paciente para que tome este resto.

Repetir este procedimiento cada vez que deba tomarse el medicamento.

Instrucciones para preparar una mezcla

Cuando no sea fácil de conseguir la presentación comercializada de Tamiflu en suspensión oral, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 6 mg/mL

pueden recibir las dosis adecuadas de Tamiflu abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una cantidad adecuada, pequeña (como máximo 1 cucharadita), de alimento edulcorado, como jarabe de chocolate normal o sin azúcar, miel (sólo en niños de dos o más años de edad), azúcar moreno o común disuelto en agua, salsas de postres, leche condensada, compota de manzana o yogur, para enmascarar el sabor amargo. A continuación, debe removerse bien la mezcla y administrarse todo el contenido al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras la preparación.

Siga las instrucciones siguientes para obtener la dosis adecuada.

1. Determine el número de cápsulas necesarias para preparar una mezcla como se indica a continuación:

Peso corporal*	Número necesario de cápsulas para obtener las dosis recomendadas para un tratamiento de 5 días	Número necesario de cápsulas para obtener las dosis recomendadas para la prevención
Inferior o igual a 15 kg	1 cápsula de 30 mg dos veces al día	1 cápsula de 30 mg una vez al día
Más de 15 kg hasta 23 kg	1 cápsula de 45 mg dos veces al día	1 cápsula de 45 mg una vez al día
Más de 23 kg hasta 40 kg	2 cápsulas de 30 mg dos veces al día	2 cápsulas de 30 mg una vez al día

*Los niños de más de 40 kg pueden recibir la medicación en las mismas dosis de Tamiflu en cápsulas de 75 mg para los adultos: dos veces al día durante 5 días para el tratamiento y una vez al día para la prevención.

2. Asegúrese de utilizar la dosis adecuada según la tabla más arriba. Abra la(s) cápsula(s) sobre un pequeño recipiente y vierta el polvo en él.
3. Añada una cantidad adecuada, pequeña (como máximo una 1 cucharadita), de un alimento edulcorado (para enmascarar el sabor amargo) y mezcle bien.
4. Remueva la mezcla y administre al paciente todo el contenido del recipiente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras la preparación. Si queda algo de mezcla dentro del recipiente, enjuague el recipiente con una cantidad pequeña de agua y désela al paciente para que tome este resto.

Repita este procedimiento cada vez que tenga que tomar el medicamento.