

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno o más años de edad 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).

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de uno o más años de edad 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 uno o más años de edad.

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 antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Los adultos, adolescentes o niños (> 40 kg) que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

Tamiflu no está recomendado para uso en niños menores de un año de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

Tratamiento de la gripe

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

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y 45 mg y suspensión oral.

Se recomienda la siguiente posología en función del peso:

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

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

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y 45 mg y suspensión oral.

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

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

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

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.

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 con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg una vez al día, o 30 mg de suspensión dos veces al día, o una cápsula de 30 mg dos veces al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días, o 30 mg de suspensión una vez al día, o una cápsula de 30 mg una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Ancianos

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

Niños

No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

No se han establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe en niños de menos de 1 año de edad (ver sección 5.3).

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.

No se han establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

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).

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.

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

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.

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.

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).

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

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

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

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Tamiflu para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas

y dolor de cabeza. 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 fueron los vómitos.

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 ($\geq 1/100, < 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) 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

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> Bronquitis Bronquitis aguda Infecciones del tracto respiratorio superior	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i> Alucinaciones ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy Frecuentes:</i> Dolor de cabeza <i>Frecuentes:</i> Insomnio <i>Poco frecuentes:</i> Convulsiones ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Tos Rinorrea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Náuseas ^{b,c} <i>Frecuentes:</i> Vómitos ^c Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i>				
Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eccema ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i>				
Mareo	2 %	3 %	2 %	2 %
Cansancio	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la tabla de arriba.

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en población pediátrica.

Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y $\geq 10\%$ en ensayos de prevención)

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Neumonía	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i>				
Linfadenopatía	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i>				
Asma (incluyendo empeoramiento)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxis	3 %	3 %	1 %	1 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Vómitos Diarrea <i>Frecuentes:</i> Náuseas Dolor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Trastornos oculares <i>Frecuentes:</i> Conjuntivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Trastorno del oído ^c Trastorno de la membrana timpánica	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a El ensayo de prevención no tenía brazo de placebo, es decir, era un ensayo no controlado.

^b Dosis unitaria = la posología es en función del peso (ver sección 4.2).

^c Pacientes que tuvieron dolor de oídos.

En general, el perfil de acontecimientos adversos en los niños que ya tenían asma bronquial fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: la gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones postcomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron 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 oculares

Frecuencia no conocida: deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de ninguna experiencia con casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en el caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral, 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 ensayos publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral

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), no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada al uso de Tamiflu.

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 transitorios de cepas de virus resistentes a oseltamivir 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.

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas de 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 (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas de forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

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 ancianos, el 64 % fueron positivos para el virus influenza, y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardiaca crónica, el 62 % fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el periodo en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 o más años de edad: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 dolor de cabeza). 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 ancianos (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardiaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días, no se redujo significativamente.

La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los ancianos 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 (FEV_1) 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.

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 ancianos 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).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 %).

Metabolismo

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito

activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

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

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).

Ancianos

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en ancianos (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en ancianos se asemejaron 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 ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Niños

La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en niños 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 de más de 12 años de edad son similares a los obtenidos en adultos.

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 efectos adversos 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. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero 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.

En un estudio de dos semanas en ratas no destetadas, una dosis única de 1.000 mg/kg de oseltamivir fosfato administrada a cachorros de 7 días de edad produjo casos de muerte asociada con una exposición inusualmente alta al pro-fármaco. Sin embargo, a 2.000 mg/kg en cachorros no destetados de 14 días de edad, no hubo muertes ni otros efectos significativos. No aparecieron efectos adversos a 500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto. En un estudio exploratorio de dosis única realizado con ratas de 7, 14 y 24 días de edad, a las que se administró una dosis de 1.000 mg/kg, se obtuvo una exposición cerebral al profármaco de 1.500, 650 y 2 veces mayor, respectivamente, a la exposición encontrada en el cerebro de la rata adulta (42 días de edad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz)

Talco

Povidona

Croscarmelosa sódica

Estearilfumarato sódico

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión:

Goma laca

Dióxido de titanio (E171)

FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Una caja contiene 10 cápsulas en un envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/003

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

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno o más años de edad 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).

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de uno o más años de edad 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 uno o más años de edad.

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 antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Los adultos, adolescentes o niños (> 40 kg) que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

Tamiflu no está recomendado para uso en niños menores de un año de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

Tratamiento de la gripe

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

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y 45 mg y suspensión oral.

Se recomienda la siguiente posología en función del peso:

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

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

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y 45 mg y suspensión oral.

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

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

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

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.

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 con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg una vez al día, o 30 mg de suspensión dos veces al día, o una cápsula de 30 mg dos veces al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días, o 30 mg de suspensión una vez al día, o una cápsula de 30 mg una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Ancianos

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

Niños

No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

No se han establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe en niños de menos de 1 año de edad (ver sección 5.3).

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.

No se han establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

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).

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.

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

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.

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.

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).

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

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

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

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Tamiflu para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas

y dolor de cabeza. 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 fueron los vómitos.

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 ($\geq 1/100, < 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) 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

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> Bronquitis Bronquitis aguda Infecciones del tracto respiratorio superior	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i> Alucinaciones ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy Frecuentes:</i> Dolor de cabeza <i>Frecuentes:</i> Insomnio <i>Poco frecuentes:</i> Convulsiones ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Tos Rinorrea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Náuseas ^{b,c} <i>Frecuentes:</i> Vómitos ^c Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i>				
Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eccema ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i>				
Mareo	2 %	3 %	2 %	2 %
Cansancio	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la tabla de arriba.

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en población pediátrica.

Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños (≥ 1 % en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y ≥ 10 % en ensayos de prevención)

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Neumonía	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i>				
Linfadenopatía	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i>				
Asma (incluyendo empeoramiento)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxis	3 %	3 %	1 %	1 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Vómitos Diarrea <i>Frecuentes:</i> Náuseas Dolor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Trastornos oculares <i>Frecuentes:</i> Conjuntivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Trastorno del oído ^c Trastorno de la membrana timpánica	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a El ensayo de prevención no tenía brazo de placebo, es decir, era un ensayo no controlado.

^b Dosis unitaria = la posología es en función del peso (ver sección 4.2).

^c Pacientes que tuvieron dolor de oídos.

En general, el perfil de acontecimientos adversos en los niños que ya tenían asma bronquial fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: la gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones postcomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron 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 oculares

Frecuencia no conocida: deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de ninguna experiencia con casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en el caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral, 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 ensayos publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral

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), no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada al uso de Tamiflu.

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 transitorios de cepas de virus resistentes a oseltamivir 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.

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas de 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 (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas de forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

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 ancianos, 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 o más años de edad: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 dolor de cabeza). 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 ancianos (≥ 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 ancianos positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19 % (52/268) en el grupo placebo al 12 % (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

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

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

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

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15 % de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 al 33 % en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 sujetos infectados con el virus influenza B de todos los ensayos para su análisis. Oseltamivir redujo el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas en 0,7 días (IC 95 %: 0,1 – 1,6 días; $p = 0,022$), y la duración de la fiebre ($\geq 37,8$ °C), tos y coriza en un día (IC 95 %: 0,4 – 1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe

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

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

En un ensayo de prevención post-exposición en familias en el que participaron adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, se ha demostrado la eficacia de oseltamivir en la prevención de la gripe adquirida

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

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

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

En un ensayo en ancianos 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).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 %).

Metabolismo

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito

activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

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

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).

Ancianos

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en ancianos (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en ancianos se asemejaron 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 ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Niños

La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en niños 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 de más de 12 años de edad son similares a los obtenidos en adultos.

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 efectos adversos 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. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero 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.

En un estudio de dos semanas en ratas no destetadas, una dosis única de 1.000 mg/kg de oseltamivir fosfato administrada a cachorros de 7 días de edad produjo casos de muerte asociada con una exposición inusualmente alta al pro-fármaco. Sin embargo, a 2.000 mg/kg en cachorros no destetados de 14 días de edad, no hubo muertes ni otros efectos significativos. No aparecieron efectos adversos a 500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto. En un estudio exploratorio de dosis única realizado con ratas de 7, 14 y 24 días de edad, a las que se administró una dosis de 1.000 mg/kg, se obtuvo una exposición cerebral al profármaco de 1.500, 650 y 2 veces mayor, respectivamente, a la exposición encontrada en el cerebro de la rata adulta (42 días de edad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz)

Talco

Povidona

Croscarmelosa sódica

Estearilfumarato sódico

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Óxido de hierro negro (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión:

Goma laca

Dióxido de titanio (E171)

FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Una caja contiene 10 cápsulas en un envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/004

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

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

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 uno o más años de edad 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).

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de uno o más años de edad 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 uno o más años de edad.

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 antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Los adultos, adolescentes o niños (> 40 kg) que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

Tamiflu no está recomendado para uso en niños menores de un año de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

Tratamiento de la gripe

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

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y 45 mg y suspensión oral.

Para la dosis de tratamiento recomendada de Tamiflu en niños de 1 a 12 años de edad, ver ficha técnica de Tamiflu suspensión y Tamiflu 30 y 45 mg cápsulas.

Para el tratamiento, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión o Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden recibir la dosificación de adultos de una cápsula de 75 mg dos veces al día durante 5 días.

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg y 45 mg y suspensión oral.

Para la dosis de prevención post-exposición recomendada de Tamiflu en niños de 1 a 12 años de edad, ver ficha técnica de Tamiflu suspensión y Tamiflu 30 y 45 mg cápsulas.

Para la prevención, y como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión o Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas, los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar una cápsula de 75 mg una vez al día durante 10 días.

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.

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 con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg una vez al día, o 30 mg de suspensión dos veces al día, o una cápsula de 30 mg dos veces al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días, o 30 mg de suspensión una vez al día, o una cápsula de 30 mg una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Ancianos

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

Niños

No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

No se han establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe en niños de menos de 1 año de edad (ver sección 5.3).

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.

No se han establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

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).

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.

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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.

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.

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.

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).

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

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

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

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Tamiflu para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza. 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 fueron los vómitos.

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 ($\geq 1/100, < 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) 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

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> Bronquitis Bronquitis aguda Infecciones del tracto respiratorio superior	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i> Alucinaciones ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy Frecuentes:</i> Dolor de cabeza <i>Frecuentes:</i> Insomnio <i>Poco frecuentes:</i> Convulsiones ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Tos Rinorrea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Náuseas ^{b,c} <i>Frecuentes:</i> Vómitos ^c Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i>				
Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Urticaria ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eccema ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i>				
Mareo	2 %	3 %	2 %	2 %
Cansancio	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolor	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la tabla de arriba.

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en población pediátrica.

Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños (≥ 1 % en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y ≥ 10 % en ensayos de prevención)

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Neumonía	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusitis	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronquitis	2 %	2 %	2 %	0 %
Otitis media	9 %	11 %	1 %	2 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i>				
Linfadenopatía	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i>				
Asma (incluyendo empeoramiento)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistaxis	3 %	3 %	1 %	1 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Vómitos Diarrea <i>Frecuentes:</i> Náuseas Dolor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Trastornos oculares <i>Frecuentes:</i> Conjuntivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Trastorno del oído ^c Trastorno de la membrana timpánica	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a El ensayo de prevención no tenía brazo de placebo, es decir, era un ensayo no controlado.

^b Dosis unitaria = la posología es en función del peso (ver sección 4.2).

^c Pacientes que tuvieron dolor de oídos.

En general, el perfil de acontecimientos adversos en los niños que ya tenían asma bronquial fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: la gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones postcomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron 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 oculares

Frecuencia no conocida: deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: 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.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de ninguna experiencia con casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en el caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral, 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 ensayos publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral

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), no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada al uso de Tamiflu.

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 transitorios de cepas de virus resistentes a oseltamivir 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.

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas de 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 (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas de forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

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 ancianos, el 64 % fueron positivos para el virus influenza, y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardiaca crónica, el 62 % fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el periodo en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 o más años de edad: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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 dolor de cabeza). 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 ancianos (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardiaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días, no se redujo significativamente.

La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los ancianos 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.

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 ancianos 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).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 %).

Metabolismo

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito

activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

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

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).

Ancianos

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en ancianos (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en ancianos se asemejaron 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 ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Niños

La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en niños 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 de más de 12 años de edad son similares a los obtenidos en adultos.

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 efectos adversos 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. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero 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.

En un estudio de dos semanas en ratas no destetadas, una dosis única de 1.000 mg/kg de oseltamivir fosfato administrada a cachorros de 7 días de edad produjo casos de muerte asociada con una exposición inusualmente alta al pro-fármaco. Sin embargo, a 2.000 mg/kg en cachorros no destetados de 14 días de edad, no hubo muertes ni otros efectos significativos. No aparecieron efectos adversos a 500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto. En un estudio exploratorio de dosis única realizado con ratas de 7, 14 y 24 días de edad, a las que se administró una dosis de 1.000 mg/kg, se obtuvo una exposición cerebral al profármaco de 1.500, 650 y 2 veces mayor, respectivamente, a la exposición encontrada en el cerebro de la rata adulta (42 días de edad).

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

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Una caja contiene 10 cápsulas en un envase blíster tríplex (PVC/PE/PVDC, sellado con una lámina de aluminio).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/001

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 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de polvo para suspensión oral contiene una cantidad de oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg de oseltamivir.

Tras la reconstitución, cada ml de suspensión contiene 12 mg de oseltamivir.

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

Un frasco de 30 g de Tamiflu polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Una dosis de 45 mg de oseltamivir administrado dos veces al día libera 2,6 g de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

En pacientes de uno o más años de edad, 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).

Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de uno o más años de edad 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 uno o más años de edad.

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 antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Tamiflu no está recomendado para uso en niños menores de un año de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

Tratamiento de la gripe

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

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: La dosis recomendada de Tamiflu suspensión oral se indica en la siguiente tabla. Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión.

Se recomienda la siguiente posología en función del peso:

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

Para dosificar, se incluye dentro de la caja un dispensador oral con graduaciones en 30 mg, 45 mg y 60 mg. Para una dosificación exacta, solo deberá utilizarse el dispensador oral que se suministra.

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

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición

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

Para niños de 1 a 12 años de edad: Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas se encuentra disponible como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu suspensión.

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

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

Para dosificar, se incluye dentro de la caja un dispensador oral con graduaciones en 30 mg, 45 mg y 60 mg. Para una dosificación exacta, solo deberá utilizarse el dispensador oral que se suministra.

Antes de administrar al paciente se recomienda que Tamiflu polvo para suspensión oral sea reconstituido por un farmacéutico (ver sección 6.6).

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

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.

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 con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg una vez al día, o 30 mg de suspensión dos veces al día, o una cápsula de 30 mg dos veces al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en la tabla siguiente.

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 30 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 10 a ≤ 30 (ml/min)	75 mg cada dos días o 30 mg de suspensión una vez al día o una cápsula de 30 mg una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado
pacientes con diálisis	No recomendado

Ancianos

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

Niños

No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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.

No se han establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe en niños de menos de 1 año de edad (ver sección 5.3).

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.

No se han establecido la seguridad y eficacia de oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

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).

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.

Insuficiencia renal grave

Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

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.

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.

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.

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).

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

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No debe utilizarse oseltamivir durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana. Oseltamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

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

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Tamiflu para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza. 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 fueron los vómitos.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir) 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

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i>				
Bronquitis	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronquitis aguda	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infecciones del tracto respiratorio superior	0 %	0 %	8 %	8 %
Trastornos psiquiátricos <i>Poco frecuentes:</i>				
Alucinaciones ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy Frecuentes:</i> Dolor de cabeza	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Frecuentes:</i> Insomnio	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Poco frecuentes:</i> Convulsiones ^a	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Vertigo	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Tos Rinorrea	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Náuseas ^{b,c}	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Frecuentes:</i> Vómitos ^c Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	8 % 2 % 6 % 1 %	3 % 2 % 8 % 1 %	2 % 2 % 3 % 2 %	1 % 2 % 3 % 2 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash ^a Urticaria ^a Eccema ^a	< 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % 0 %	< 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 %
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i> Mareo Cansancio Dolor	2 % 1 % < 1 %	3 % 1 % < 1 %	2 % 8 % 4 %	2 % 8 % 3 %

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la tabla de arriba.

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen los sujetos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en población pediátrica.

Reacciones adversas más frecuentes notificadas en niños ($\geq 1\%$ en el grupo de oseltamivir en ensayos de tratamiento y $\geq 10\%$ en ensayos de prevención)

Clasificación por Órganos y Sistemas <i>Intervalo de Frecuencia</i> Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Tratamiento	Prevención ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg bid (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 a 75 mg ^b (n = 99)
Infecciones e infestaciones <i>Frecuentes:</i> Neumonía Sinusitis Bronquitis Otitis media	2 % 2 % 2 % 9 %	3 % 3 % 2 % 11 %	0 % 0 % 2 % 1 %	0 % 0 % 0 % 2 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes:</i> Linfadenopatía	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Asma (incluyendo empeoramiento) Epistaxis	4 % 3 %	4 % 3 %	0 % 1 %	1 % 1 %
Trastornos gastrointestinales <i>Muy Frecuentes:</i> Vómitos Diarrea <i>Frecuentes:</i> Náuseas Dolor abdominal	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
Trastornos oculares <i>Frecuentes:</i> Conjuntivitis	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes:</i> Trastorno del oído ^c Trastorno de la membrana timpánica	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes:</i> Dermatitis	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a El ensayo de prevención no tenía brazo de placebo, es decir, era un ensayo no controlado.

^b Dosis unitaria = la posología es en función del peso (ver sección 4.2).

^c Pacientes que tuvieron dolor de oídos.

En general, el perfil de acontecimientos adversos en los niños que ya tenían asma bronquial fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: la gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones postcomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron 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 oculares

Frecuencia no conocida: deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales:

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes sanos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de ninguna experiencia con casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en el caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral, 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 ensayos publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral

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), no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada al uso de Tamiflu.

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 transitorios de cepas de virus resistentes a oseltamivir 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.

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas de pacientes tratados con oseltamivir así como las que fueron creadas en el laboratorio presentan mutaciones en las neuraminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas de forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro*, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

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 ancianos, 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 o más años de edad: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8$ °C acompañada por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofrío/sudor, malestar, cansancio o dolor de cabeza). 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 ancianos (≥ 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 ancianos positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19 % (52/268) en el grupo placebo al 12 % (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

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

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

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

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 ancianos 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).

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 %).

Metabolismo

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni oseltamivir ni el metabolito activo son sustratos, ni tampoco son inhibidores, de las principales isoformas del citocromo P450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación

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

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).

Ancianos

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en ancianos (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en ancianos se asemejaron 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 ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver sección 4.2).

Niños

La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en niños 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 de más de 12 años de edad son similares a los obtenidos en adultos.

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 efectos adversos 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. No se sabe si oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero 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.

En un estudio de dos semanas en ratas no destetadas, una dosis única de 1.000 mg/kg de oseltamivir fosfato administrada a cachorros de 7 días de edad produjo casos de muerte asociada con una exposición inusualmente alta al pro-fármaco. Sin embargo, a 2.000 mg/kg en cachorros no destetados de 14 días de edad, no hubo muertes ni otros efectos significativos. No aparecieron efectos adversos a 500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto. En un estudio exploratorio de dosis única realizado con ratas de 7, 14 y 24 días de edad, a las que se administró una dosis de 1.000 mg/kg, se obtuvo una exposición cerebral al profármaco de 1.500, 650 y 2 veces mayor, respectivamente, a la exposición encontrada en el cerebro de la rata adulta (42 días de edad).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para suspensión oral:

Sorbitol (E420)

Citrato de sodio dihidrogenado (E331[a])

Goma xantán (E415)

Benzoato de sodio (E211)

Sacarina sódica (E954)
Dióxido de titanio (E171)
Aroma de *tutti-frutti* (incluyendo maltodextrinas [maíz], propilenglicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales [principalmente de sabor a plátano, piña y melocotón])

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años para el polvo para suspensión oral.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante 10 días o en nevera (2°C - 8°C) durante 17 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo un frasco de vidrio ámbar de 100 ml (con cierre de rosca de plástico de seguridad a prueba de niños) con 30 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico, un dispensador oral de plástico y un vaso medidor de plástico para la reconstitución. Tras la reconstitución con 52 ml de agua, el volumen disponible de la suspensión oral permite recuperar un total de 10 dosis de 75 mg de oseltamivir.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación de la Suspensión Oral:

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/002

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

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2002

Fecha de la última renovación: 20 junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

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

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

B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

No procede.

• OTRAS CONDICIONES

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) continuará presentando anualmente los Informes Periódicos de Seguridad (IPS/PSUR, fecha de cierre de datos 21 de septiembre), a menos que el CHMP especifique lo contrario.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano (*Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use*), el Plan de Gestión de Riesgos (*Risk Management Plan*) actualizado se debe presentar a la vez que el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un Plan de Gestión de Riesgos actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda tener impacto sobre las Especificaciones de Seguridad vigentes, el Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos.
- En un plazo de 60 días desde la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A petición de la EMEA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas duras
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 30 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas
Oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas duras
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 45 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas
Oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas duras
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 75 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas
Oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 frasco con 30 g de polvo para suspensión oral contiene 900 mg de oseltamivir. El volumen final de la suspensión es de 75 ml tras la reconstitución en el frasco con 52 ml de agua. Cada ml de suspensión contiene 12 mg de oseltamivir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol y benzoato de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral, previa reconstitución.
Agitar bien el frasco antes de usarlo
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento y también para consultar las instrucciones de preparación

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu

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

ETIQUETA DEL FRASCO

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

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral
Oseltamivir

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para administración oral una vez reconstituido
Agitar bien el frasco antes de usarlo
Leer el prospecto adjunto antes de usar este medicamento y también para el modo de preparación

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol y benzoato de sodio

**7. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBEN MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

8. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

**9. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

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

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

Oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tamiflu y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Tamiflu
3. Cómo tomar Tamiflu
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tamiflu
6. Información adicional

1. QUÉ ES TAMIFLU Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Tamiflu se utiliza para el tratamiento o la prevención de la gripe.
- Tamiflu pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inhibidores de la neuraminidasa". Estos medicamentos previenen la propagación del virus de la gripe dentro del cuerpo y por tanto ayudan a aliviar o a prevenir los síntomas de la infección por el virus de la gripe.
- La gripe es una infección causada por el virus de la gripe. Los signos (síntomas) de la gripe incluyen la aparición repentina de fiebre ($> 37,8$ °C), tos, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y a menudo cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por infecciones diferentes de la gripe. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando el virus de la gripe está diseminado en la población. Fuera del periodo epidémico, estos síntomas estarán generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. ANTES DE TOMAR TAMIFLU

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu.

Tenga especial cuidado con Tamiflu

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado, si

- es alérgico a otros medicamentos
- padece alguna enfermedad del riñón.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Se puede tomar Tamiflu con paracetamol, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico (Aspirina). No es previsible que Tamiflu altere el efecto de otros medicamentos.

¿Hay alguna interacción con cualquier vacuna de la gripe?

Tamiflu no sustituye a la vacunación de la gripe. Tamiflu no modificará la eficacia de la vacuna de la gripe. Su médico puede recetarle Tamiflu incluso si ya ha sido vacunado contra la gripe.

Toma de Tamiflu con los alimentos y bebidas

Trague las cápsulas de Tamiflu enteras con agua. Tamiflu se puede tomar con o sin alimentos, aunque se recomienda tomar Tamiflu junto con alimentos para reducir la posibilidad de sensación de malestar (náuseas o vómitos).

Embarazo y lactancia

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

Se desconocen los posibles efectos de Tamiflu sobre el feto. Debe informar a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o está intentando quedarse embarazada, para que su médico pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Se desconocen los efectos sobre los lactantes. Debe informar a su médico si está en periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO TOMAR TAMIFLU

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

Tome Tamiflu tan pronto como se lo receten, ya que con ello ayudará a frenar la propagación del virus de la gripe en el cuerpo.

Trague las cápsulas de Tamiflu enteras con agua. No rompa o mastique las cápsulas de Tamiflu.

La dosis normal es:

Tratamiento

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

Los adultos y adolescentes pueden tomar cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a las cápsulas de 75 mg.

Para el tratamiento de la gripe, tome una cápsula de 30 mg junto con otra de 45 mg en cuanto se lo receten y en lo sucesivo tome una cápsula de 30 mg junto con otra de 45 mg dos veces al día (generalmente es conveniente tomar una de 30 mg y otra de 45 mg por la mañana y una de 30 mg y otra de 45 mg por la noche durante cinco días). Es importante completar el tratamiento entero de 5 días, incluso si comienza a sentirse mejor rápidamente.

Niños de 1 a 12 años de edad: Se puede administrar la suspensión en lugar de las cápsulas.

Los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar una dosis de 75 mg de Tamiflu cápsulas dos veces al día durante 5 días.

Debe dar al niño el número de cápsulas que le haya sido recetado por su médico.

La posología normal para el tratamiento de la gripe en niños depende del peso corporal del niño (ver tabla a continuación):

Peso Corporal	Posología recomendada para 5 días (Tratamiento)
Menor o igual a 15 kg	30 mg dos veces al día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	45 mg dos veces al día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	60 mg dos veces al día
Más de 40 kg	75 mg dos veces al día (75 mg se compone de una dosis de 30 mg más una dosis de 45 mg)

Prevención

Tamiflu también puede utilizarse para prevenir la gripe tras estar en contacto con un individuo infectado, como puede ser un familiar.

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

Los adultos y adolescentes pueden tomar cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a las cápsulas de 75 mg.

Se debe tomar Tamiflu una vez al día durante 10 días. Lo mejor es tomar esta dosis por la mañana con el desayuno.

Niños de 1 a 12 años de edad: Se puede administrar la suspensión en lugar de las cápsulas.

La posología normal para la prevención de la gripe en niños depende del peso corporal del niño (ver tabla a continuación):

Peso Corporal	Posología recomendada para 10 días (Prevención)
Menor o igual a 15 kg	30 mg una vez al día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	45 mg una vez al día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	60 mg una vez al día
Más de 40 kg	75 mg una vez al día (75 mg se compone de una dosis de 30 mg más una dosis de 45 mg)

Su médico le recomendará durante cuánto tiempo debe tomar Tamiflu en el caso de que se lo recete para prevenir la gripe.

Si toma más Tamiflu del que debiera

Consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

No se producen efectos adversos cuando se interrumpe el tratamiento con Tamiflu antes de que se lo indique su médico. Si lo hace, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tamiflu puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

- Efectos adversos frecuentes de Tamiflu

Los efectos adversos más frecuentes de Tamiflu son náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y dolor de cabeza. Estos efectos adversos por lo general ocurren sólo tras la primera dosis del

medicamento y generalmente suelen desaparecer a lo largo del tratamiento. La frecuencia con que aparecen estos efectos se reduce si el medicamento se toma con alimentos.

- **Efectos adversos menos frecuentes de Tamiflu**

Adultos y adolescentes (niños de 13 o más años de edad)

Otros efectos adversos menos frecuentes, que también pueden deberse a la gripe, son sensación de plenitud en la parte superior del abdomen, sangrado del tracto gastrointestinal, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, cansancio, dificultad para dormir, reacciones en la piel, alteraciones de la función del hígado de leves a graves, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

La gripe se puede presentar con una serie de síntomas neurológicos y de la conducta 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.

Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas), que en raras ocasiones tuvieron como resultado lesiones por accidente con desenlace mortal. Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y 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 comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

Niños (entre 1 y 12 años de edad)

Otros efectos adversos menos frecuentes, que también pueden deberse a la gripe, son inflamación de los oídos, inflamación de los pulmones, sinusitis, bronquitis, empeoramiento del asma ya existente, sangrado por la nariz, trastornos en los oídos, inflamación de la piel, hinchazón de los nódulos linfáticos, conjuntivitis, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

Si usted o su hijo se encuentran mal con frecuencia, debe informar a su médico. Además, debe informar a su médico si los síntomas de la gripe empeoran o si persiste la fiebre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TAMIFLU

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

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

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tamiflu

- El principio activo es oseltamivir fosfato (cada cápsula dura contiene 30 mg y 45 mg de oseltamivir)

- Los demás componentes son:
 contenido de las cápsulas de 30 mg y 45 mg: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico
 cubierta de las cápsulas de 30 mg: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171)
 cubierta de las cápsulas de 45 mg: gelatina, óxido de hierro negro (E172) y dióxido de titanio (E171)
 tinta de impresión de las cápsulas de 30 mg y 45 mg: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) y FD y C Blue 2 (indigo carmín, E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Tamiflu 30 mg y 45 mg cápsulas duras están disponibles en blísters de 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
 Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Tamiflu 75 mg cápsulas duras Oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tamiflu y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Tamiflu
3. Cómo tomar Tamiflu
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tamiflu
6. Información adicional

1. QUÉ ES TAMIFLU Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Tamiflu se utiliza para el tratamiento o la prevención de la gripe.
- Tamiflu pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inhibidores de la neuraminidasa". Estos medicamentos previenen la propagación del virus de la gripe dentro del cuerpo y por tanto ayudan a aliviar o a prevenir los síntomas de la infección por el virus de la gripe.
- La gripe es una infección causada por el virus de la gripe. Los signos (síntomas) de la gripe incluyen la aparición repentina de fiebre ($> 37,8$ °C), tos, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y a menudo cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por infecciones diferentes de la gripe. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando el virus de la gripe está diseminado en la población. Fuera del periodo epidémico, estos síntomas estarán generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. ANTES DE TOMAR TAMIFLU

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu.

Tenga especial cuidado con Tamiflu

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado, si

- es alérgico a otros medicamentos
- padece alguna enfermedad del riñón.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Se puede tomar Tamiflu con paracetamol, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico (Aspirina). No es previsible que Tamiflu altere el efecto de otros medicamentos.

¿Hay alguna interacción con cualquier vacuna de la gripe?

Tamiflu no sustituye a la vacunación de la gripe. Tamiflu no modificará la eficacia de la vacuna de la gripe. Su médico puede recetarle Tamiflu incluso si ya ha sido vacunado contra la gripe.

Toma de Tamiflu con los alimentos y bebidas

Trague las cápsulas de Tamiflu enteras con agua. Tamiflu se puede tomar con o sin alimentos, aunque se recomienda tomar Tamiflu junto con alimentos para reducir la posibilidad de sensación de malestar (náuseas o vómitos).

Embarazo y lactancia

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

Se desconocen los posibles efectos de Tamiflu sobre el feto. Debe informar a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o está intentando quedarse embarazada, para que su médico pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Se desconocen los efectos sobre los lactantes. Debe informar a su médico si está en periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Conducción y uso de máquinas

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

3. CÓMO TOMAR TAMIFLU

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

Tome Tamiflu tan pronto como se lo receten, ya que con ello ayudará a frenar la propagación del virus de la gripe en el cuerpo.

Trague las cápsulas de Tamiflu enteras con agua. No rompa o mastique las cápsulas de Tamiflu.

La dosis normal es:

Tratamiento

Adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: Para el tratamiento de la gripe tome una cápsula en cuanto se lo prescriban y luego tome una cápsula dos veces al día (generalmente es conveniente tomar una por la mañana y una por la noche durante cinco días). Es importante completar el tratamiento entero de 5 días, incluso si comienza a sentirse mejor rápidamente.

Los adultos y adolescentes pueden tomar cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a las cápsulas de 75 mg.

Niños de 1 a 12 años de edad: Se puede administrar en su lugar la suspensión o las cápsulas de 30 mg y 45 mg.

Los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar Tamiflu 75 mg cápsulas dos veces al día durante 5 días.

Prevención

Tamiflu también puede utilizarse para prevenir la gripe tras estar en contacto con un individuo infectado, como puede ser un familiar.

Adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos: Cuando se utiliza para prevenir la gripe tras estar en contacto con un individuo infectado, como puede ser un familiar, Tamiflu debe tomarse una vez al día durante 10 días. Lo mejor es tomar esta dosis por la mañana con el desayuno.

Niños de 1 a 12 años de edad: Se puede administrar en su lugar Tamiflu suspensión o cápsulas de 30 mg y 45 mg.

Los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar Tamiflu 75 mg cápsulas una vez al día durante 10 días.

Su médico le recomendará durante cuánto tiempo debe tomar Tamiflu en el caso de que se lo recete para prevenir la gripe.

Si toma más Tamiflu del que debiera

Consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

No se producen efectos adversos cuando se interrumpe el tratamiento con Tamiflu antes de que se lo indique su médico. Si lo hace, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tamiflu puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Efectos adversos frecuentes de Tamiflu

Los efectos adversos más frecuentes de Tamiflu son náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y dolor de cabeza. Estos efectos adversos por lo general ocurren sólo tras la primera dosis del medicamento y generalmente suelen desaparecer a lo largo del tratamiento. La frecuencia con que aparecen estos efectos se reduce si el medicamento se toma con alimentos.

- Efectos adversos menos frecuentes de Tamiflu

Adultos y adolescentes (niños de 13 o más años de edad)

Otros efectos adversos menos frecuentes, que también pueden deberse a la gripe, son sensación de plenitud en la parte superior del abdomen, sangrado del tracto gastrointestinal, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, cansancio, dificultad para dormir, reacciones en la piel, alteraciones de la función del hígado de leves a graves, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

La gripe se puede presentar con una serie de síntomas neurológicos y de la conducta 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.

Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas), que en raras ocasiones tuvieron como resultado lesiones por accidente con desenlace mortal. Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y 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 comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

Niños (entre 1 y 12 años de edad)

Otros efectos adversos menos frecuentes, que también pueden deberse a la gripe, son inflamación de los oídos, inflamación de los pulmones, sinusitis, bronquitis, empeoramiento del asma ya existente, sangrado por la nariz, trastornos en los oídos, inflamación de la piel, hinchazón de los nódulos linfáticos, conjuntivitis, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

Si usted o su hijo se encuentran mal con frecuencia, debe informar a su médico. Además, debe informar a su médico si los síntomas de la gripe empeoran o si persiste la fiebre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TAMIFLU

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

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

No se requieren condiciones especiales de conservación.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tamiflu

- El principio activo es oseltamivir fosfato (cada cápsula dura contiene 75 mg de oseltamivir)
- Los demás componentes son:
contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico
cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172) y dióxido de titanio (E171) y
tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) e índigo carmín, (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Tamiflu 75 mg cápsulas duras esta disponible en blísters de 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral Oseltamivir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Tamiflu y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Tamiflu
3. Cómo tomar Tamiflu
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tamiflu
6. Información adicional

1. QUÉ ES TAMIFLU Y PARA QUÉ SE UTILIZA

- Tamiflu se utiliza para el tratamiento o la prevención de la gripe.
- Tamiflu pertenece a un grupo de medicamentos denominados "inhibidores de la neuraminidasa". Estos medicamentos previenen la propagación del virus de la gripe dentro del cuerpo y por tanto ayudan a aliviar o a prevenir los síntomas de la infección por el virus de la gripe.
- La gripe es una infección causada por el virus de la gripe. Los signos (síntomas) de la gripe incluyen la aparición repentina de fiebre ($> 37,8$ °C), tos, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y a menudo cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por infecciones diferentes de la gripe. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando el virus de la gripe está diseminado en la población. Fuera del periodo epidémico, estos síntomas estarán generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. ANTES DE TOMAR TAMIFLU

No tome Tamiflu

- si es alérgico (hipersensible) al oseltamivir o a cualquiera de los demás componentes de Tamiflu.

Tenga especial cuidado con Tamiflu

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico está informado, si

- es alérgico a otros medicamentos
- padece alguna enfermedad del riñón.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Se puede tomar Tamiflu con paracetamol, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico (Aspirina). No es previsible que Tamiflu altere el efecto de otros medicamentos.

¿Hay alguna interacción con cualquier vacuna de la gripe?

Tamiflu no sustituye a la vacunación de la gripe. Tamiflu no modificará la eficacia de la vacuna de la gripe. Su médico puede recetarle Tamiflu incluso si ya ha sido vacunado contra la gripe.

Toma de Tamiflu con los alimentos y bebidas

Tamiflu suspensión oral se puede tomar con o sin los alimentos, aunque se recomienda tomar Tamiflu junto con alimentos para reducir la posibilidad de sensación de malestar (náuseas o vómitos). También puede tomarse con un vaso de agua.

Embarazo y lactancia

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

Se desconocen los posibles efectos de Tamiflu sobre el feto. Debe informar a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o está intentando quedarse embarazada, para que su médico pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Se desconocen los efectos sobre los lactantes. Debe informar a su médico si está en periodo de lactancia para que pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Tamiflu

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que su médico sabe si tiene intolerancia hereditaria a la fructosa. Este medicamento contiene sorbitol, que es un tipo de fructosa.

3. CÓMO TOMAR TAMIFLU

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

Tome Tamiflu tan pronto como se lo receten, ya que con ello ayudará a frenar la propagación del virus de la gripe en el cuerpo.

La dosis normal es:

¿Qué cantidad de Tamiflu debe darse a los niños (entre 1 y 12 años de edad)?

Tratamiento

Debe dar al niño la cantidad de suspensión oral que le haya sido recetada por su médico.

Se pueden administrar las cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a la suspensión.

La posología normal para el tratamiento de la gripe en niños depende del peso corporal del niño (ver tabla a continuación):

Peso Corporal	Posología recomendada para 5 días (Tratamiento)
Menor o igual a 15 kg	30 mg dos veces al día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	45 mg dos veces al día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	60 mg dos veces al día
Más de 40 kg	75 mg dos veces al día (75 mg se compone de una dosis de 30 mg más una dosis de 45 mg)

Prevención

Tamiflu también puede utilizarse para prevenir la gripe tras estar en contacto con un individuo infectado, como puede ser un familiar.

Se pueden administrar las cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a la suspensión.

Se debe tomar Tamiflu una vez al día durante 10 días. Lo mejor es tomar esta dosis por la mañana con el desayuno.

La posología normal para la prevención de la gripe en niños depende del peso corporal del niño (ver tabla a continuación):

Peso Corporal	Posología recomendada para 10 días (Prevención)
Menor o igual a 15 kg	30 mg una vez al día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	45 mg una vez al día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	60 mg una vez al día
Más de 40 kg	75 mg una vez al día (75 mg se compone de una dosis de 30 mg más una dosis de 45 mg)

Los niños que pesen > 40 kg y puedan tragar las cápsulas pueden tomar una dosis de 75 mg de Tamiflu cápsulas una vez al día durante 10 días.

Su médico le recomendará durante cuánto tiempo debe tomar Tamiflu en el caso de que se lo recete para prevenir la gripe.

¿Qué cantidad de Tamiflu se debe dar a los Adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y Adultos?

La suspensión puede utilizarse en adultos y adolescentes en lugar de las cápsulas.

Se pueden administrar las cápsulas de 30 mg y 45 mg como alternativa a la suspensión.

Tratamiento

Generalmente su médico le recetará una dosis de 75 mg de Tamiflu dos veces al día durante 5 días.

Prevención

Generalmente su médico le recetará una dosis de 75 mg de Tamiflu una vez al día durante 10 días. Su médico le recomendará durante cuánto tiempo debe tomar Tamiflu.

Una dosis única de Tamiflu requiere dos dosis de suspensión: una dosis de 30 mg y una dosis de 45 mg.

a) CÓMO PREPARAR LA SUSPENSIÓN ORAL:

*Es posible que su farmacéutico haya preparado la suspensión oral cuando ha recogido el medicamento. En caso contrario puede prepararlo usted mismo. Sólo necesita preparar la **suspensión una vez**, cuando empiece el tratamiento. Todo lo que tiene que hacer después es agitar bien la suspensión y tomar la dosis recomendada adecuada.*



Figura 1

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

b) CÓMO MEDIR Y ADMINISTRAR UNA DOSIS DE SUSPENSIÓN ORAL

¡Agitar bien Tamiflu suspensión oral antes de usar!

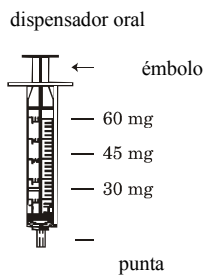


Figura 2



Figura 3

¿Cómo medir la cantidad de suspensión correcta?

1. Agitar bien el frasco cerrado de Tamiflu suspensión oral antes de usar.
2. Sujetar el dispensador (ver figura 2) y pulsar el émbolo completamente hasta abajo hacia la punta del dispensador. Debe utilizarse siempre el dispensador que se facilita con el medicamento para medir la dosis correcta.
3. Quitar el tapón del frasco de la suspensión oral.
4. Insertar la punta del dispensador dentro del adaptador del frasco.
5. Girar el conjunto (frasco y dispensador) hasta que quede la parte superior en posición invertida (ver figura 3).
6. Lentamente tirar del émbolo hasta la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite.
7. Girar de nuevo el conjunto poniéndolo del derecho.
8. Lentamente retirar el dispensador del frasco.
9. Introducir directamente la suspensión dentro de la boca, empujando el émbolo del dispensador. Tras tragar el medicamento, puede beber y comer algún alimento
10. Inmediatamente después de la administración, separar las partes del dispensador y lavar ambas bajo el agua del grifo.

Si toma más Tamiflu del que debiera

Consulte de inmediato a su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

No se producen efectos adversos cuando se interrumpe el tratamiento con Tamiflu antes de que se lo indique su médico. Si lo hace, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Tamiflu puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Efectos adversos frecuentes de Tamiflu

Los efectos adversos más frecuentes de Tamiflu son náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y dolor de cabeza. Estos efectos adversos por lo general ocurren sólo tras la primera dosis del medicamento y generalmente suelen desaparecer a lo largo del tratamiento. La frecuencia con que aparecen estos efectos se reduce si el medicamento se toma con alimentos.

- Efectos adversos menos frecuentes de Tamiflu

Adultos y adolescentes (niños de 13 o más años de edad)

Otros efectos adversos menos frecuentes, que también pueden deberse a la gripe, son sensación de plenitud en la parte superior del abdomen, sangrado del tracto gastrointestinal, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, mareo, cansancio, dificultad para dormir, reacciones en la piel, alteraciones de la función del hígado de leves a graves, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

La gripe se puede presentar con una serie de síntomas neurológicos y de la conducta 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.

Durante el tratamiento con Tamiflu se han comunicado convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas), que en raras ocasiones tuvieron como resultado lesiones por accidente con desenlace mortal. Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y 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 comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

Niños (entre 1 y 12 años de edad)

Otros efectos adversos menos frecuentes, que también pueden deberse a la gripe, son inflamación de los oídos, inflamación de los pulmones, sinusitis, bronquitis, empeoramiento del asma ya existente, sangrado por la nariz, trastornos en los oídos, inflamación de la piel, hinchazón de los nódulos linfáticos, conjuntivitis, trastornos de la vista y alteraciones del ritmo del corazón.

Si usted o su hijo se encuentran mal con frecuencia, debe informar a su médico. Además, debe informar a su médico si los síntomas de la gripe empeoran o si persiste la fiebre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TAMIFLU

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

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

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (no superior a 25°C) durante 10 días o en nevera (2°C - 8°C) durante 17 días.

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Tamiflu

- El principio activo es oseltamivir fosfato (12 mg/ml de oseltamivir tras la reconstitución)
- Los demás componentes son: sorbitol (E420), citrato de sodio dihidrogenado (E331[a]), goma xantán (E415), benzoato de sodio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titanio (E171) y aroma.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Tamiflu 12 mg/ml polvo para suspensión oral está disponible en frascos conteniendo 30 g de polvo para mezclarlo con 52 ml de agua.

El envase también contiene 1 vaso medidor de plástico (52 ml), 1 adaptador del frasco de plástico (para ayudar a introducir el producto en el dispensador), y 1 dispensador oral de plástico (para administrar la cantidad correcta del medicamento por vía oral). En el dispensador oral figuran marcas para dosis de 30 mg, 45 mg y 60 mg del medicamento (ver arriba figuras 1 y 2).

Para más detalles sobre cómo preparar la suspensión oral y cómo medir y tomar el medicamento, lea la Sección 3: “Cómo tomar Tamiflu”.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

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