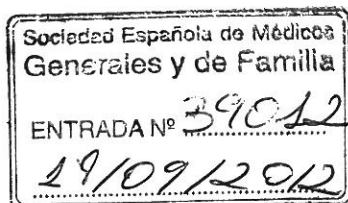




Comunicación para profesionales sanitarios sobre la nueva concentración e instrucciones de dosificación de Tamiflu® (oseltamivir) polvo para suspensión oral



1 de Septiembre de 2012

Estimado Profesional Sanitario,

Roche Farma, S.A. desea hacerle llegar la siguiente información para ayudar a reducir los potenciales errores de prescripción y dosificación de Tamiflu® polvo para suspensión oral. La información proporcionada en esta carta ha sido revisada y aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Resumen

- **La concentración de Tamiflu® polvo para suspensión oral se ha cambiado de 12 mg/ml a 6 mg/ml.**
- **Las unidades marcadas en el dispensador del medicamento se han cambiado de miligramos (mg) a mililitros (ml).**
- **Las Fichas técnicas de la UE se han modificado para incluir tablas de dosificación que incluyen una columna para el volumen en mililitros basados en la nueva formulación de 6 mg/ml (ver Anexos).**

Información adicional

El dispensador incluido en el medicamento ahora viene marcado en ml, por lo que las prescripciones de Tamiflu® polvo para suspensión oral deben indicar la dosis en mililitros, utilizándose la nueva concentración de 6 mg/ml. Los pacientes y los padres/tutores de los niños deben ser cuidadosamente informados de que el envase de cartón, la dosificación del dispensador y el prospecto de la nueva suspensión oral son diferentes de los que pudo haber utilizado en el pasado.

En la actualidad no existe stock de la antigua suspensión Tamiflu® 12 mg/ml, ni está prevista la fabricación de lotes adicionales de ésta dosis, por lo que las dos concentraciones (12 mg/ml y 6 mg/ml) no coexistirán en nuestro mercado para la próxima temporada de gripe estacional.

Para esta próxima temporada de gripe, únicamente estará disponible Tamiflu® 6mg/ml polvo para suspensión oral. De esta forma, se evita al máximo los errores de prescripción y dispensación que se pudieran producir entre ambas formulaciones.

Adicionalmente, nos gustaría recordarle que Tamiflu® está indicado para el tratamiento de la gripe en pacientes de un año de edad o mayores que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la comunidad. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas. También está indicado para la

prevención post-exposición en personas de un año de edad o mayores después del contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la comunidad.

Durante un brote de la gripe pandémica Tamiflu* también está indicado para el tratamiento y la prevención post-exposición de la gripe en niños menores de 12 meses de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Recordamos a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de Tamiflu* al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente. Adicionalmente, puede notificarlas a la Unidad de Farmacovigilancia de Roche Farma, a través de los siguientes datos de contacto:

Maria José Sánchez Navarro
Jefe Seguridad Medicamentos
Correo electrónico: madrid.drug_safety@roche.com

Información adicional sobre esta comunicación

Si tiene alguna pregunta o necesita información adicional sobre el uso de oseltamivir fosfato, por favor póngase en contacto con:

M^a Sagrario García - Arisco Redondo
Medical Manager Metabolismo
Tfno.: 91 324 81 37 / Fax.: 91 324 77 61
Correo electrónico: maria_sagrario.garcia-arisco@roche.com

Atentamente,

ROCHE FARMA, S.A.

Dra. Carmen Marqués López



Directora Médico

Anexo

Ficha técnica e información para el paciente (prospecto) de Tamiflu* 6mg/ml polvo para suspensión oral

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral Oseltamivir

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Tamiflu y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu
3. Cómo tomar Tamiflu
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tamiflu
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tamiflu y para qué se utiliza

- Tamiflu se emplea para adultos, adolescentes, lactantes y niños de 1 año o mayores.
- Se le ha prescrito Tamiflu para **tratar la gripe (influenza)**. Puede ser empleado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está circulando en su población. En otras ocasiones, se puede utilizar como se indica en el listado siguiente.
 - Tamiflu se prescribe para **prevenir la gripe**. Puede ser utilizado si usted ha estado en contacto con alguien que tiene gripe. Si es así, generalmente se decidirá caso por caso si se emplea este medicamento.
 - Tamiflu se prescribe como **tratamiento preventivo** en casos excepcionales. Por ejemplo, se puede emplear cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección o cuando haya una pandemia de gripe (epidemia general de gripe).
- **Durante una pandemia de gripe, Tamiflu puede ser empleado para tratar o prevenir la gripe en bebés menores de 1 año.** Los médicos decidirán si utilizar Tamiflu en bebés de esta edad en función de la gravedad de la enfermedad causada por el virus de la gripe y el estado de salud del bebé y para asegurar que el bebé tiene posibilidades de beneficiarse de este medicamento.
- Tamiflu contiene oseltamivir, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la neuraminidasa. Estos medicamentos previenen la propagación del virus de la gripe dentro del cuerpo. Ayudan a aliviar o a prevenir los síntomas de la infección por el virus de la gripe.
- La gripe es una infección causada por el virus de la gripe. Los signos de la gripe a menudo incluyen fiebre repentina (más de 37,8 °C), tos, moqueo o congestión nasal, dolores de cabeza, dolores musculares y cansancio extremo. Estos síntomas también pueden ser causados por otras infecciones. Una verdadera infección gripal sólo ocurre durante los brotes anuales (epidémicos), cuando los virus de la gripe están diseminados en la población. Fuera de los periodos epidémicos, los síntomas seudogripales están generalmente ocasionados por otro tipo de infección o de enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tamiflu

No tome Tamiflu

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

Advertencias y precauciones

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

- es alérgico a otros medicamentos
- padece alguna enfermedad del riñón. Si es así, puede que sea necesario ajustar su dosis.
- si padece alguna enfermedad grave que requiera hospitalización inmediata.
- si su sistema inmunitario no funciona adecuadamente.
- si padece enfermedad crónica del corazón o enfermedad respiratoria.

Durante el tratamiento con Tamiflu comente a su médico

- si usted nota cambios en su comportamiento o estado de ánimo (eventos neuropsiquiátricos), especialmente si se dieran en niños y adolescentes.

Tamiflu no es una vacuna

Tamiflu no es una vacuna: sirve para tratar la infección o prevenir la propagación del virus de la gripe. Una vacuna le proporciona anticuerpos frente al virus. Tamiflu no cambia la efectividad de la vacuna de la gripe y su médico le puede recetar ambos.

Uso de Tamiflu con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando cualquier otro medicamento, o ha utilizado recientemente alguno. Esto incluye incluso los medicamentos adquiridos sin receta.

Los siguientes medicamentos son particularmente importantes:

- clorpropamida (usada para tratar la diabetes)
- metotrexato (usado para tratar por ejemplo la artritis reumatoide)
- fenilbutazona (empleada para tratar el dolor y las inflamaciones)
- probenecid (usada para tratar la gota)

Embarazo y lactancia

Debe informar a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, para que su médico pueda decidir si Tamiflu es adecuado en su caso.

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Tamiflu contiene fructosa

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

El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

3. Cómo tomar Tamiflu

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

Utilizar siempre el dispensador oral que se incluye en la caja y que tiene marcas que indican la dosis en mililitros (ml).

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

Las dosis recomendadas son:

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

Para la prevención de la gripe o tras haber estado en contacto con una persona infectada, tome una dosis diaria durante 10 días. Lo mejor es tomar esta dosis por las mañanas con el desayuno.

En situaciones especiales, como puede ser en casos de gripe muy extendida o pacientes con el sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará hasta 6 o 12 semanas.

Se puede utilizar Tamiflu suspensión oral para personas que no puedan tragar las cápsulas. Debe utilizar la cantidad de suspensión oral que le haya prescrito su médico. **La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente.**

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
40 kg o más	12,5 ml dos veces al día	12,5 ml una vez al día

12,5 ml se puede hacer con una dosis de 5 ml más una dosis de 7,5 mg

Niños de 1 a 12 años de edad

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
10 a 15 kg	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml una vez al día
Más de 15 kg y hasta 23 kg	7,5 ml dos veces al día	7,5 ml una vez al día
Más de 23 kg y hasta 40 kg	10,0 ml dos veces al día	10,0 ml una vez al día
Más de 40 kg	12,5 ml dos veces al día	12,5 ml una vez al día

Para lactantes menores de 1 año de edad el tratamiento puede cambiar durante una pandemia: su médico le dará más detalles.

En caso de pandemia, se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 1 año de edad. Su médico le informará sobre donde puede conseguir el dispensador oral de 3 ml.

Lactantes de 0 a 1 mes

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 kg	1,0 ml dos veces al día	1,0 ml una vez al día
3,5 kg	1,2 ml dos veces al día	1,2 ml una vez al día
4 kg	1,3 ml dos veces al día	1,3 ml una vez al día
4,5 kg	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml una vez al día

Lactantes de 1 a 3 meses

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
4 kg	1,7 ml dos veces al día	1,7 ml una vez al día
4,5 kg	1,9 ml dos veces al día	1,9 ml una vez al día
5 kg	2,1 ml dos veces al día	2,1 ml una vez al día
5,5 kg	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml una vez al día
6 kg	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml una vez al día
6,5 kg	2,7 ml dos veces al día	2,7 ml una vez al día

Lactantes de 3 a 12 meses

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
6 kg	3,0 ml dos veces al día	3,0 ml una vez al día
7 kg	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml una vez al día
8 kg	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml una vez al día
9 kg	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml una vez al día
10 kg	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml una vez al día

Si toma más Tamiflu del que debe, deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato a su médico o farmacéutico. Usted puede tener náuseas, vómitos y/o mareos.

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

No se producen efectos adversos cuando deja de tomar Tamiflu. Pero si deja de tomar Tamiflu antes de lo que le dijo su médico, pueden reaparecer los síntomas de la gripe.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Muchos de estos efectos adversos pueden ser causados por la gripe.

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

Efectos adversos raros pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente

(Éstos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

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

- convulsiones y delirio, incluyendo alteración en los niveles de consciencia,
- confusión, comportamiento anormal
- trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han comunicado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

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

Adultos y adolescentes de 13 a 17 años de edad

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Bronquitis
- Calenturas
- Diarrea
- Mareo
- Fiebre
- Inflamación del hígado
- Enfermedad de tipo gripal
- Dolor
- Dificultad para dormir
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Infecciones de las vías respiratorias altas
- Cansancio
- Vómitos

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Reacción alérgica
- Hemorragia digestiva
- Trombocitopenia (número reducido de plaquetas)
- Trastornos de la vista

Niños de 1 a 12 años de edad

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Empeoramiento del asma ya existente
- Bronquitis
- Conjuntivitis
- Diarrea
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Inflamación de los pulmones
- Inflamación de la piel
- Náuseas
- Sangrado por la nariz
- Reacciones en la piel
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Infecciones de las vías respiratorias altas, como puede ser infecciones de garganta o de los senos nasales.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Hinchazón de los nódulos linfáticos

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Reacción alérgica
- Hemorragia digestiva
- Trombocitopenia (número reducido de plaquetas)
- Trastornos de la vista

Lactantes de 1 a 12 meses de edad

Los efectos adversos comunicados en niños de 1 a 12 meses de edad son similares a los efectos adversos notificados en niños más mayores (a partir de 1 año).

Lactantes de 0 a 1 mes de edad

No se dispone de información sobre el uso de Tamiflu en niños menores de 1 mes de edad.

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

- **si usted o su hijo están enfermos varias veces, o**
- **si los síntomas de la gripe empeoran o la fiebre continúa**

Informe a su médico lo antes posible.

5. Conservación de Tamiflu

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

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

Polvo: No conservar a temperatura superior a 30°C. Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante 10 días.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- El principio activo es oseltamivir (6 mg/ml de oseltamivir tras la reconstitución)
- Los demás componentes son: sorbitol (E420), citrato de sodio dihidrogenado (E331[a]), goma xantán (E415), benzoato de sodio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titanio (E171) y aroma de tutti frutti (incluyendo maltodextrinas (maíz), propilen glicol, goma arábrica E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales (principalmente de aromas de plátano, piña y melocotón).

Aspecto del producto y contenido del envase

Polvo para solución oral.

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

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral está disponible en frascos conteniendo 13 g de polvo para mezclarlo con 55 ml de agua.

El envase también contiene 1 vaso medidor de plástico (55 ml), 1 adaptador del frasco de plástico (para ayudar a introducir el producto en el dispensador), y 1 dispensador oral de plástico de 10 ml (para administrar la cantidad correcta del medicamento por vía oral). En el dispensador oral figuran marcas de mililitro (ml) del medicamento (ver figuras en *Instrucciones para el usuario*).

Para más detalles sobre cómo preparar la suspensión oral y cómo medir y tomar el medicamento, lea las *Instrucciones para el usuario*.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

Malta
(See United Kingdom)

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Fecha de la última revisión de este prospecto: Mayo 2012

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

Instrucciones para el usuario

Como preparar la suspensión oral: Es posible que su farmacéutico haya preparado la suspensión oral cuando ha recogido el medicamento. En caso contrario puede prepararlo usted mismo fácilmente.

Sólo necesita preparar la suspensión una vez, cuando empiece el tratamiento. Todo lo que tiene que hacer después es agitar bien la suspensión y tomar la dosis recomendada adecuada.

Para preparar la suspensión, se necesita:

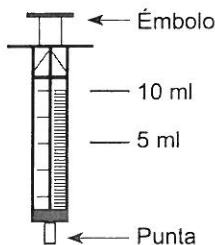
- El frasco que contiene el polvo de Tamiflu
- La tapa del frasco
- Un vaso medidor
- El adaptador del frasco

Todo esto debe estar en el envase del medicamento:



Para medir y administrar una dosis:

- Un dispensador oral de 10 ml (incluido en el envase del medicamento)



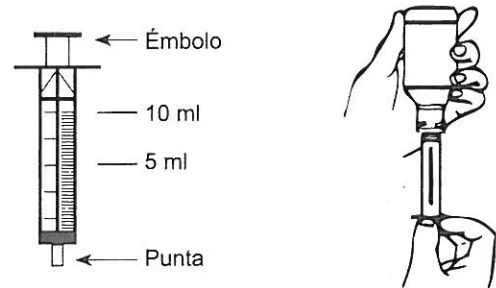
Debe utilizarse siempre el dispensador que se facilita con el medicamento para medir la dosis correcta. La mayoría de las veces utilizará el dispensador oral de 10 ml que se incluye en el envase. Está graduado de 0 a 10 ml.

Cómo preparar la suspensión - cuatro pasos:

1. **Desprender el polvo que hay dentro del frasco:**
Golpear suavemente el frasco cerrado varias veces para desprender el polvo
2. **Medir 55 ml de agua:**
Utilizar el vaso medidor que vienen en el envase para llenarlo de agua hasta el nivel indicado.
Debe utilizar siempre 55 ml de agua, independientemente de la dosis que esté tomando.
3. **Mezclar el polvo con el agua:**
Añadir los 55 ml de agua dentro el frasco, cerrarlo y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos.
4. **Meter el adaptador del frasco y volver a cerrar el frasco:**
Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
Cerrar totalmente el frasco (que ahora incluye el adaptador) con el tapón. Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.
Ya tiene el frasco de Tamiflu suspensión oral preparado para medir y administrar una dosis.

Cómo medir y administrar una dosis - cuatro pasos:

1. **Agitar el frasco:**
Agitar bien el frasco cerrado de Tamiflu suspensión oral antes de usar. **Siempre agitar bien antes de usar.**
2. **Preparar el dispensador oral:**
Utilizar el dispensador oral de 10 ml que viene en el envase. **Pulsar** el émbolo completamente hasta abajo hacia la punta del dispensador.



3. **Llenar el dispensador con la dosis correcta:**
Quitar el tapón del frasco de la suspensión oral. **Insertar la punta del dispensador** dentro del adaptador del frasco. Girar el conjunto (frasco y dispensador juntos) hasta que quede la parte superior **en posición invertida**. **Lentamente tirar del émbolo** hasta la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite. Girar de nuevo el conjunto poniéndolo **del derecho**. Lentamente retirar el dispensador del frasco.
4. **Administrar el medicamento:**
Introducir directamente la suspensión dentro de la boca, empujando el émbolo del dispensador. Asegúrese que se ha tragado el medicamento. Tras tragar el medicamento, puede beber y comer algún alimento.

Inmediatamente después de la administración, separar las partes del dispensador y lavar ambas bajo el agua del grifo

Lactantes menores de 1 año de edad:

En caso de pandemia, se debe utilizar un **dispensador oral más pequeño, de 3 ml** (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en lactantes menores de 1 año de edad.

Este dispensador oral de 3 ml no se incluye en el envase. Su médico le informará sobre donde puede conseguir el dispensador de 3 ml.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión reconstituida contiene 6 mg de oseltamivir
Un frasco de suspensión reconstituida (65 ml) contiene 390 mg de oseltamivir

Excipientes con efecto conocido:

5 ml de suspensión de oseltamivir libera 0,9 g de sorbitol.
7,5 ml de suspensión de oseltamivir libera 1,3 g de sorbitol.
10 ml de suspensión de oseltamivir libera 1,7 g de sorbitol.
12,5 ml de suspensión de oseltamivir libera 2,1 g de sorbitol

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral
El polvo es un granulado o granulado aglomerado de color blanco a amarillo pálido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la gripe

En pacientes de 1 año o mayores, que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el periodo de dos días tras la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A (ver sección 5.1)

Tamiflu está indicado para el tratamiento de niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico de gripe (ver sección 5.2). El médico debe tener en cuenta la patogenicidad de la cepa circulante y la enfermedad subyacente del paciente para asegurar que existe un beneficio potencial para el niño.

Prevención de la gripe

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

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de oseltamivir para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes, la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de los medicamentos de la gripe en cada temporada y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes (ver sección 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

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

En caso de pandemia, se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños menores de 12 meses de edad que requieran de 6 mg a 18 mg de oseltamivir.

Se debe dar información a los padres de los pacientes o a sus cuidadores sobre dónde pueden conseguir el dispensador oral de 3 ml

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prevención

Prevención post-exposición

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 60 (ml/min)	75 mg dos veces al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) dos veces al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
≤ 10 (ml/min)	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes en hemodiálisis	30 mg después de cada sesión de hemodiálisis
Pacientes en diálisis peritoneal*	30 mg (suspensión o cápsulas) en una dosis única

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), se espera que el aclaramiento del carboxilato de oseltamivir sea mayor cuando se usa el tipo de diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tipo de tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

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

Aclaramiento de Creatinina	Posología recomendada para la prevención
> 60 (ml/min)	75 mg una vez al día
> 30 a 60 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez al día
> 10 a 30 (ml/min)	30 mg (suspensión o cápsulas) cada 2 días
≤ 10 (ml/min)	No recomendado (no hay datos disponibles)
Pacientes en hemodiálisis	30 mg después de cada segunda sesión de hemodiálisis
Pacientes en diálisis peritoneal*	30 mg (suspensión o cápsulas) una vez a la semana

* Datos de ensayos con pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC), se espera que el aclaramiento del carboxilato de oseltamivir sea mayor cuando se usa el tipo de diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tipo de tratamiento se puede cambiar de DPA a DPAC si el nefrólogo lo considera necesario.

Los datos clínicos disponibles en lactantes y niños (12 años o menores) con insuficiencia renal son insuficientes para poder hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

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

Forma de administración

Para dosificar, se incluye un dispensador oral de 10 ml dentro de la caja. Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu sea reconstituida por el farmacéutico antes de su dispensación al paciente (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Oseltamivir es eficaz únicamente frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza (ver sección 5.1).

Tamiflu no es un sustituto de la vacuna de la gripe. El uso de Tamiflu no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe se mantiene solamente mientras se esté administrando Tamiflu. Sólo debe administrarse Tamiflu como tratamiento y prevención de la gripe cuando datos epidemiológicos fiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

La susceptibilidad a oseltamivir de las cepas circulantes del virus de la gripe ha demostrado ser muy variable (ver sección 5.1). Por lo tanto los médicos a la hora de decidir si se debe usar Tamiflu, deben tener en cuenta la información más reciente disponible sobre los patrones de susceptibilidad a oseltamivir de los virus que circulan en ese momento.

Afección concomitante grave

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

Pacientes inmunodeprimidos

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

Enfermedad cardíaca / respiratoria

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

Población pediátrica

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

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

Insuficiencia renal grave

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

Acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con Tamiflu en pacientes con gripe, sobre todo en niños y adolescentes. Estos acontecimientos también han ocurrido en pacientes con gripe que no fueron tratados con oseltamivir. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cambios en el comportamiento, y se debe evaluar detenidamente con cada paciente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento (ver sección 4.8).

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede tener un efecto laxante moderado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa (ver sección 5.2), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

Probeneid

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probeneid en pacientes con la función renal normal. La administración concomitante de probeneid, un potente inhibidor de los transportadores aniónicos de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de oseltamivir.

Amoxicilina

Oseltamivir no presenta ninguna interacción cinética con amoxicilina, que se elimina a través de la misma vía. lo que sugiere que la interacción de oseltamivir con esta vía es limitada.

Eliminación renal

Las interacciones medicamentosas clínicamente importantes basadas en una competición por la secreción tubular renal son poco probables, dado el margen de seguridad conocido de la mayoría de estas sustancias, las características de eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad excretora de estas vías. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba oseltamivir en sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminen conjuntamente (p. ej. clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 4 624 adultos/adolescentes y 1 480 niños que recibieron Tamiflu o placebo para el tratamiento de la gripe y de 3 533 adultos/adolescentes y 148 niños que tomaron Tamiflu o placebo para prevenir la gripe. Además, 475 pacientes inmunodeprimidos (incluidos 18 niños) recibieron Tamiflu o placebo para la profilaxis de la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos/adolescentes que participaron en los ensayos de tratamiento fueron náuseas, vómitos y cefalea mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas, vómitos, cefalea y dolor. 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, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron los vómitos, náuseas, dispepsia, dolor abdominal y cefalea. En la mayoría de pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas incluidas en las tablas que se presentan a continuación se han clasificado según las siguientes categorías: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los estudios clínicos.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente (≥ 1%) en los ensayos de tratamiento en adultos/adolescentes con la dosis recomendada (75 mg dos veces al día durante 5 días para el tratamiento y 75 mg una vez al día hasta 6 semanas para la profilaxis).

El perfil de seguridad notificado en pacientes que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu para la profilaxis (75 mg una vez al día hasta 6 semanas) fue cualitativamente similar al observado en los ensayos de tratamiento, a pesar de que la duración de la posología fue mayor en los ensayos de profilaxis.

Tabla 1
Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización

Sistema de clasificación de Órganos	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Detenoro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica
Trastornos hepato biliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Ecema, Dermatitis Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica

En un ensayo en pacientes de edad avanzada residentes en residencias geriátricas, donde el 80 % de los participantes habían sido vacunados en la estación del ensayo, oseltamivir 75 mg una vez al día administrado durante 6 semanas redujo significativamente la incidencia de enfermedad grial clínica, de 12/272 (4,4 %) en el grupo placebo, a 1/276 (0,4 %) en el de oseltamivir (reducción del 92 % [IC 95 % 1,5 - 6,6, p = 0,0015]). El NNT en este ensayo fue de 25 (IC 95 %: 23-62)

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos. Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (398 pacientes con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 pacientes con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], ningún paciente con otro tipo de inmunosupresión), incluyendo 18 niños con edades de 1 a 12 años. La variable principal de este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio mediante cultivo viruco y/o un incremento de cuatro veces el valor de anticuerpos por HAI. La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio fue del 2,9 % (7/238) en el grupo placebo y de 2,1 % (5/237) en el grupo de oseltamivir (95 % CI -2,3 % - 4,1 % p = 0,772)

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

Resistencia a oseltamivir

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

Población de Pacientes	(% de Pacientes con Mutaciones Resistentes)	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	4/1.245 (0,32%)	5/1.245 (0,4%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* El genotipado completo no se realizó en todos los ensayos

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

Datos clínicos y de farmacovigilancia. Las mutaciones ocurridas de forma espontánea asociadas a una menor susceptibilidad a oseltamivir *in vitro* han sido detectadas en cepas aisladas del virus influenza A y B en pacientes que no habían sido expuestos a oseltamivir. Se han aislado en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos cepas resistentes seleccionadas durante el tratamiento con oseltamivir. Los pacientes inmunodeprimidos y los niños pequeños corren un mayor riesgo de desarrollar virus resistentes a oseltamivir durante el tratamiento

Se ha observado que las cepas resistentes a oseltamivir aisladas en pacientes tratados con oseltamivir así como las que fueron creadas en el laboratorio presentan mutaciones en las neuronaminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico. Desde 2007 se ha generalizado la resistencia asociada con la mutación H275Y en las cepas estacionales H1N1. La susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente. En 2008, la mutación H275Y se encontró en más del 99% de las cepas aisladas del virus de la gripe H1N1 que circuló en Europa. Del virus H1N1 2009 ("gripe porcina") prácticamente todas las cepas eran susceptibles al oseltamivir, con solo informes esporádicos de resistencia en relación con regímenes de tratamiento y de profilaxis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75 % de la dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos

Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio de oseltamivir carboxilato, es de aproximadamente 23 litros en el ser humano, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza

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

Biotransformación

Oseltamivir se convierte ampliamente en oseltamivir carboxilato por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios 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 conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Niños

Lactantes menores de 1 año de edad. No se dispone de datos suficientes de farmacocinética y seguridad en lactantes menores de 1 año de edad. Se han realizado modelos farmacocinéticos empleando estos datos junto con los datos procedentes de estudios en adultos y lactantes y niños de 1 año o mayores. Los resultados demuestran que dosis de 3 mg/kg dos veces al día en niños con edades comprendidas entre los 3 y los 12 meses y de 2,5 mg/kg dos veces al día en niños con edades comprendidas entre 1 y 3 meses proporcionan exposiciones similares a aquellas que han mostrado ser clínicamente eficaces en adultos y lactantes y niños de 1 año o mayores (ver secciones 4.1 y 4.2). No se dispone actualmente de datos en lactantes menores de 1 mes de edad que hayan estado en tratamiento con Tamiflu

Lactantes menores de 1 año o mayores: La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en lactantes, niños y adolescentes con edades de 1 a 16 años. La farmacocinética a dosis múltiples se estudió en un pequeño número de niños que participaban en un ensayo de eficacia clínica. Los niños más jóvenes eliminaron tanto el profármaco como su metabolito activo más rápidamente que los adultos, dando como resultado una exposición menor para una misma dosis mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos

Pacientes de edad avanzada

La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25 a 35 % más alta en pacientes de edad avanzada (edad entre 65 a 78 años) que en adultos menores de 65 años con dosis comparables de oseltamivir. Las semividas de eliminación observadas en pacientes de edad avanzada fueron similares a las de los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y la tolerabilidad de este medicamento, no se precisa ningún ajuste posológico en los pacientes de edad avanzada, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min) (ver sección 4.2)

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

De los estudios se concluye que en los pacientes con insuficiencia hepática no cabe esperar un aumento significativo de la exposición al oseltamivir ni tampoco una disminución significativa de la exposición a su metabolito activo (ver sección 4.2)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo particular para el ser humano, de acuerdo con los estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los resultados de los estudios convencionales de carcinogénesis en roedores mostraron una tendencia hacia un aumento dosis-dependiente de algunos tumores que son típicos en las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de Tamiflu en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se realizaron estudios teratológicos en ratas y conejos a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas a dosis de hasta 1.500 mg/kg/día demostró que no hubo reacciones adversas sobre ratas de ambos sexos. En los estudios pre- y post-natales en ratas se observó una prolongación del parto a 1.500 mg/kg/día: el margen de seguridad entre la exposición en humanos y la dosis máxima sin efecto (500 mg/kg/día) en ratas es de 480 veces para oseltamivir y 44 veces para el metabolito activo, respectivamente. La exposición fetal en ratas y conejos fue aproximadamente el 15 al 20 % de la de la madre.

En ratas en periodo de lactancia, oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Existen datos limitados que indican que oseltamivir y su metabolito activo se excretan en la leche materna. La extrapolación de los datos de los animales da una estimación de 0,01 mg/día y 0,3 mg/día para los compuestos respectivos.

Se observó para oseltamivir un potencial de sensibilización de la piel, en un ensayo de "maximización" en cobayas. Aproximadamente el 50 % de los animales tratados con el principio activo sin formular mostraron eritema tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación reversible de los ojos en conejos

Mientras que dosis únicas muy altas de la sal oseltamivir fosfato administradas oralmente, hasta la dosis más alta analizada (1.310 mg/kg), no tuvieron reacciones adversas en ratas adultas, en crías de rata de 7 días produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. Estas reacciones se observaron con dosis de 657 mg/kg y mayores. No se observaron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E420)
Citralo de sodio dihidrogenado (E331[a])
Goma xantán (E415)
Benzoato de sodio (E211)
Sacarina sódica (E954)
Dióxido de litio (E171)
Aroma de (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 Período de validez

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C
Para condiciones de almacenamiento tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Preparación de la suspensión oral:

- 1 Golpear suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desprender el polvo
- 2 Medir 55 ml de agua llenando el vaso medidor hasta el nivel indicado (vaso medidor incluido en la caja)
- 3 Añadir los 55 ml de agua dentro del frasco, cerrar y agitar bien el frasco cerrado durante 15 segundos
- 4 Retirar la tapa y presionar el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
- 5 Cerrar totalmente el frasco con el tapón (sobre la parte superior del adaptador). Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/005

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

Fecha de la primera autorización: 28 Noviembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

22 de Mayo de 2012

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