

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas duras
Tamiflu 45 mg cápsulas duras
Tamiflu 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

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.

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

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.

Tamiflu 75 mg cápsulas duras

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

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

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.

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

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.

Tamiflu 75 mg cápsulas duras

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

Tamiflu está indicado en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término 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.

Prevención de la gripe

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

- Tamiflu está indicado en la prevención de la gripe post-exposición en niños menores de 1 año de edad durante un brote pandémico (ver sección 5.2).

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

La presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

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

Peso corporal	Posología recomendada para 5 días*	Posología recomendada para 10 días* en pacientes inmunodeprimidos
>40 kg	75 mg dos veces al día	75 mg dos veces al día

* La duración recomendada del tratamiento en adultos y adolescentes inmunodeprimidos es de **10 días**. Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunodeprimidos* para obtener más información.

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

Prevención post-exposición: La dosis recomendada para prevenir la gripe tras un contacto directo con un individuo infectado es de 75 mg de oseltamivir una vez al día durante 10 días para adolescentes (de 13 a 17 años de edad) y adultos.

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

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de oseltamivir una vez al día hasta 6 semanas (hasta 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos, ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Población pediátrica

Niños de 1 a 12 años de edad

Para lactantes y niños de 1 año o mayores Tamiflu se encuentra disponible en forma de cápsulas de 30 mg, 45 mg y 75 mg y suspensión oral.

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

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

*La duración recomendada del tratamiento en niños inmunodeprimidos (≥ 1 año de edad) es de 10 días. Consulte Poblaciones especiales, Pacientes inmunocomprometidos para obtener más información.

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

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

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

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: la prevención durante una epidemia de gripe no se ha estudiado en niños menores de 12 años de edad.

Lactantes de 0 a 12 meses de edad

Tratamiento: La dosis de tratamiento recomendada para lactantes de 0 a 12 meses de edad es de 3 mg/kg dos veces al día. Esta recomendación se basa en datos farmacocinéticos y de seguridad que indican que esta dosis en lactantes de 0 a 12 meses proporciona concentraciones en plasma del profármaco y del metabolito activo que se espera que sean clínicamente eficaces, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y en adultos (ver sección 5.2). Se recomienda la siguiente pauta posológica para el tratamiento de lactantes de 0 a 12 meses:

Peso corporal*	Posología recomendada para 5 días**	Posología recomendada para 10 días** en pacientes inmunodeprimidos
3 kg	9 mg dos veces al día	9 mg dos veces al día
4 kg	12 mg dos veces al día	12 mg dos veces al día
5 kg	15 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día
6 kg	18 mg dos veces al día	18 mg dos veces al día
7 kg	21 mg dos veces al día	21 mg dos veces al día
8 kg	24 mg dos veces al día	24 mg dos veces al día
9 kg	27 mg dos veces al día	27 mg dos veces al día
10 kg	30 mg dos veces al día	30 mg dos veces al día

* Esta tabla no recoge todos los pesos posibles para esta población. Para todos los pacientes menores de 1 año de edad, debe utilizarse 3mg/kg para determinar la dosis independientemente del peso del paciente.

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible dentro de los dos primeros días de aparición de los síntomas de la gripe.

****La duración recomendada del tratamiento en niños inmunodeprimidos (0-12 meses de edad) es de 10 días. Consulte Poblaciones especiales, Pacientes inmunodeprimidos para obtener más información.**

Esta recomendación posológica no está dirigida a niños prematuros, es decir, aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Prevención post-exposición

La dosis de profilaxis recomendada en niños menores de 1 año durante un brote pandémico de gripe es la mitad de la dosis diaria de tratamiento. Esta recomendación se basa en datos clínicos en lactantes y niños de 1 año o mayores y en adultos que muestran que una dosis de profilaxis equivalente a la mitad de la dosis de tratamiento diario es clínicamente eficaz para la prevención de la gripe. Se recomienda la siguiente pauta posológica ajustada a la edad para la profilaxis de lactantes de 0 a 12 meses de edad (ver sección 5.2 para simulación de la exposición):

Edad	Posología recomendada para 10 días	Posología recomendada para 10 días en pacientes inmunodeprimidos
de 0 a 12 meses	3 mg/kg una vez al día	3 mg/kg una vez al día

Esta recomendación posológica no está dirigida a niños prematuros, es decir, aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 semanas. No se dispone de datos suficientes para estos pacientes en los que puede ser necesaria una posología diferente debido a la inmadurez de sus funciones fisiológicas.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población: No se ha estudiado la prevención durante una epidemia de gripe en niños de 0 a 12 meses de edad.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes inmunodeprimidos

Tratamiento: Para el tratamiento de la gripe, la duración recomendada para pacientes inmunodeprimidos es de 10 días (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1). No es necesario ajustar la dosis. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible dentro de los dos primeros días de aparición de los síntomas de gripe.

Profilaxis estacional: se ha evaluado una duración más extensa de la profilaxis estacional de hasta 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos. (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

Los pacientes incapaces de tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de Tamiflu suspensión.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Afección médica grave concomitante

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

Pacientes inmunodeprimidos

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

Enfermedad cardíaca / respiratoria

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

Población pediátrica

Actualmente no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación posológica en niños prematuros (< 36 semanas de edad posconcepcional).

Insuficiencia renal grave

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

Acontecimientos neuropsiquiátricos

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Probenecid

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

Amoxicilina

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

Eliminación renal

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

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El virus Influenza se asocia a consecuencias adversas en el embarazo y sobre el feto, con riesgo de malformaciones congénitas graves, incluyendo defectos cardíacos congénitos. Gran cantidad de datos sobre la exposición a oseltamivir de mujeres embarazadas procedentes de notificaciones posautorización y estudios observacionales (resultados de más de 1000 expuestos durante el primer trimestre) indican que no hay malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal por oseltamivir.

Sin embargo, en un estudio observacional, aunque no aumentó el riesgo general de malformación, los resultados de los defectos congénitos graves del corazón diagnosticados dentro de los 12 meses posteriores al nacimiento no fueron concluyentes. En este estudio, la tasa de defectos cardíacos congénitos graves después de la exposición a oseltamivir durante el primer trimestre fue de 1,76% (7 recién nacidos de 397 embarazos) en comparación con 1,01% en embarazos no expuestos de la población general (Odds ratio 1,75, intervalo de confianza del 95% 0,51 a 5,98). La importancia clínica de este hallazgo no está clara, ya que el estudio tenía una potencia limitada. Adicionalmente, este estudio fue demasiado pequeño para evaluar de forma fiable distintos tipos de malformaciones graves; además, las mujeres expuestas a oseltamivir y las mujeres no expuestas no podían ser totalmente comparables, en particular si tenían gripe o no.

Los estudios en animales no indican toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El uso de Tamiflu durante el embarazo puede considerarse si es necesario y tras tener en cuenta la información de seguridad y beneficio disponible (para obtener información sobre los beneficios en mujeres embarazadas, consulte la sección 5.1 "Tratamiento de la gripe en mujeres embarazadas") y la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 6.049 adultos/adolescentes y 1.473 pacientes pediátricos que recibieron Tamiflu o placebo para el tratamiento de la gripe y de 3.990 adultos/adolescentes y 253 pacientes pediátricos que

tomaban Tamiflu o placebo/sin tratamiento para prevenir la gripe. Además, 245 pacientes inmunodeprimidos (incluidos 7 adolescentes y 39 niños) recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y 475 pacientes inmunodeprimidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 con Tamiflu y 8 con placebo) recibieron Tamiflu o placebo para la profilaxis de la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos/adolescentes que participaron en los ensayos de tratamiento fueron náuseas y vómitos mientras que para los ensayos de prevención fue náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fue vómitos. En la mayoría de pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

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

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

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

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

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

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

Un total de 1.473 niños (incluyendo niños sanos de 1-12 años de edad y niños asmáticos de 6-12 años de edad) participaron en ensayos clínicos de oseltamivir para el tratamiento de la gripe. Entre ellos, 851 niños recibieron tratamiento con oseltamivir suspensión. Un total de 158 niños recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un ensayo de profilaxis post-exposición en los hogares (n =99), en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 6 semanas (n=49) y en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 12 semanas con individuos inmunocomprometidos (n=10).

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

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

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

La gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones poscomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron como resultado autolesión o un desenlace mortal. Estos acontecimientos fueron notificados principalmente en la población pediátrica y en adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. Se desconoce la contribución de Tamiflu a estos acontecimientos. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han notificado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

Trastornos hepatobiliares

Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica (niños menores de un año de edad)

En dos ensayos para determinar la farmacocinética, la farmacodinamia y el perfil de seguridad del tratamiento con oseltamivir en 135 niños menores de un año de edad infectados por gripe, el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de edad, siendo los vómitos, la diarrea y la dermatitis del pañal, los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente (ver sección 5.2). No hay datos suficientes disponibles para niños con edad posconcepcional de menos de 36 semanas.

La información de seguridad disponible sobre oseltamivir cuando se administra para el tratamiento de la gripe en niños menores de un año muestra que el perfil de seguridad en estos niños es similar al perfil de seguridad establecido en niños de 1 año o mayores. Esta información de seguridad procede de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (que en total incluyeron a más de 2.400 niños de esa edad), de búsquedas en base de datos de epidemiología y de informes poscomercialización.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica

La población incluida en los ensayos de tratamiento de la gripe consta de adultos/adolescentes sanos y pacientes “de riesgo” (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la gripe, ej. pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica. En general, el perfil de seguridad en los pacientes “de riesgo” fue cualitativamente similar al de los adultos/adolescentes sanos.

Pacientes inmunodeprimidos

El tratamiento de la gripe en pacientes inmunodeprimidos se evaluó en dos estudios en los que los pacientes recibieron regímenes de dosis estándar o dosis altas (doble o triple dosis) de Tamiflu (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de Tamiflu observado en estos estudios fue consistente con el observado en ensayos clínicos previos donde se administró Tamiflu para el tratamiento de la gripe en pacientes no inmunodeprimidos de todos los grupos de edad (pacientes sanos o “en riesgo” [es decir, aquellos con comorbilidades respiratorias y/o cardíacas]). El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia en niños inmunodeprimidos fue vómitos (28%).

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, que incluía 18 niños de 1 a 12 años de edad y mayores, el perfil de seguridad en 238 pacientes que recibieron oseltamivir fue consecuente con lo previamente observado en los estudios clínicos de profilaxis con Tamiflu.

Niños con asma bronquial preexistente

En general, el perfil de reacciones adversas en niños con asma bronquial preexistente fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Oseltamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe *in vitro* la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo*, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75 mg dos veces al día.

La actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos.

Los valores de CI_{50} de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue 2,6 nM. Se han observado en los estudios publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Estudios clínicos

Tratamiento de la infección gripal

La indicación está basada en los ensayos clínicos de gripe adquirida de forma natural en los que la infección predominante fue el virus influenza A.

Oseltamivir es únicamente efectivo frente a la enfermedad causada por el virus influenza. Por lo tanto, los análisis estadísticos se presentan solamente para sujetos infectados por el virus influenza. En la población por intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó sujetos tanto positivos como negativos para el virus influenza, la eficacia primaria se redujo de forma proporcional al número de individuos negativos para el virus influenza. Globalmente, en la población tratada, se confirmó la infección gripal en el 67 % (rango de 46 % a 74 %) de los pacientes reclutados. De los pacientes de edad avanzada, el 64 % fueron positivos para el virus influenza, y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardiaca crónica, el 62 % fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el periodo en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8$ °C acompañada por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofrío/sudor, malestar, cansancio o cefalea). En un análisis agrupado de todos los adultos y adolescentes positivos para el virus influenza (N = 2.413) que participaban en ensayos de

tratamiento de la gripe, 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días redujeron la mediana de duración de la enfermedad gripal en aproximadamente un día, de 5,2 días (IC 95 %: 4,9 – 5,5 días) en el grupo placebo a 4,2 días (IC 95 %: 4,0 – 4,4 días; $p \leq 0,0001$).

La proporción de sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días, no se redujo significativamente. La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los pacientes de edad avanzada positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19 % (52/268) en el grupo placebo al 12 % (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

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

Tratamiento de la gripe en mujeres embarazadas: Se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, sin embargo existe evidencia procedente de estudios posautorización y estudios observacionales retrospectivos que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes en términos de menor morbilidad/mortalidad. Los resultados procedentes de los análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo, sin embargo no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas en el tratamiento o profilaxis del virus influenza (ver sección 5.2, Farmacocinética, Poblaciones especiales).

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tamiflu en uno o más grupos de la población pediátrica en gripe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La indicación en lactantes menores de 1 año de edad está basada en la extrapolación de datos de eficacia de niños mayores y la posología recomendada está basada en datos de modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).

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.

Tratamiento de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: se incluyeron 151 pacientes adultos, 7 adolescentes y 9 niños para evaluar la eficacia de oseltamivir (análisis secundario, sin potencia) en un estudio randomizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y caracterizar los efectos de oseltamivir sobre el desarrollo de virus de la gripe resistente (análisis primario) en pacientes inmunodeprimidos infectados con gripe. El estudio incluyó pacientes con trasplante de órgano sólido [TOS], pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH], pacientes VIH positivos con un recuento de células CD4+ < 500 células/mm³, pacientes con terapia inmunosupresora sistémica, y pacientes con tumores hematológicos malignos. Estos pacientes se randomizaron para tratarlos, en las 96 horas desde el inicio de los síntomas, durante un período de 10 días. Los regímenes de tratamiento fueron: con la dosis estándar (de 75 mg o ajustado al peso en niños) dos veces al día (73 pacientes adultos, 4 adolescentes y 4 niños) o con dosis doble (de 150 mg o ajustado al peso en niños) dos veces al día (78 pacientes adultos, 3 adolescentes y 5 niños) de oseltamivir.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en adultos y adolescentes fue similar entre el grupo de dosis estándar (103,4 horas [95% IC 75,4-122,7]) y el grupo de dosis doble (107,2 horas [95% IC 63,9-140,0]). La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en niños fue variable y la interpretación es limitada por el pequeño tamaño de la muestra.

La proporción de pacientes adultos con infecciones secundarias en el grupo de dosis estándar y el grupo de dosis doble fue comparable (8,2% frente a 5,1%). Para niños y adolescentes, solo un paciente (un adolescente) en el grupo de dosis estándar experimentó una infección secundaria (sinusitis bacteriana).

Se realizó un estudio de farmacocinética y farmacodinámica en niños gravemente inmunodeprimidos (≤ 12 años de edad, $n = 30$) que recibieron dosis estándar (75 mg o ajustada al peso dos veces al día) frente a la dosis triple (225 mg o ajustada al peso dos veces al día) de oseltamivir para un período de dosificación adaptativa de 5 a 20 días dependiendo de la duración de la eliminación del virus (duración media del tratamiento: 9 días). Ningún paciente en el grupo de dosis estándar y 2 pacientes en el grupo de dosis triple notificaron infecciones bacterianas secundarias (bronquitis y sinusitis).

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 de la gripe post-exposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia: No se ha estudiado la prevención durante una pandemia de gripe mediante estudios clínicos controlados en niños de 0 a 12 meses de edad. Ver sección 5.2 para los datos de simulación de exposición.

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

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

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (388 pacientes con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 pacientes con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], ningún paciente con otro tipo de inmunosupresión), incluyendo 18 niños con edades de 1 a 12 años. La variable principal de este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio mediante cultivo vírico y/o un incremento de cuatro veces el valor de anticuerpos por HAI. La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio fue del 2,9 % (7/238) en el grupo placebo y de 2,1 % (5/237) en el grupo de oseltamivir (95 % IC -2,3 % - 4,1 %; $p = 0,772$).

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

Resistencia a oseltamivir

Estudios clínicos: El riesgo de aparición de cepas de virus influenza con susceptibilidad reducida o resistencia clara a oseltamivir ha sido estudiado en estudios clínicos realizados por Roche. Durante el tratamiento, el desarrollo de virus resistentes a oseltamivir fue más frecuente en niños que en adultos, con un rango de menos del 1 % en adultos hasta el 18 % en lactantes menores de 1 año. Los niños que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir tardaron en general más tiempo en eliminar los virus comparados con los sujetos con virus susceptibles. Sin embargo, la resistencia que

apareció con el tratamiento con oseltamivir no afectó a la respuesta al tratamiento ni se prolongaron los síntomas de la gripe.

Se observó una mayor incidencia global de resistencia a oseltamivir en pacientes adultos y adolescentes inmunodeprimidos tratados con dosis estándar o dosis doble de oseltamivir durante un período de 10 días [14,5% (10/69) en el grupo de dosis estándar y 2,7% (2/74) en el grupo de dosis doble], en comparación con los datos de estudios en pacientes adultos y adolescentes sanos tratados con oseltamivir. La mayoría de los pacientes adultos que desarrollaron resistencia eran receptores de trasplante (8/10 pacientes en el grupo de dosis estándar y 2/2 pacientes en el grupo de dosis doble). La mayoría de los pacientes con virus resistentes a oseltamivir, se infectaron con gripe A y tuvieron una diseminación viral prolongada.

Se observó la incidencia de resistencia a oseltamivir en niños inmunodeprimidos (≤ 12 años de edad) tratados con Tamiflu en los dos estudios y se evaluó por resistencia al 20,7% (6/29). De los seis niños inmunodeprimidos con resistencia emergente al tratamiento con oseltamivir, 3 pacientes recibieron dosis estándar y 3 pacientes dosis alta (doble o triple dosis). La mayoría tenía leucemia linfocítica aguda y tenían ≤ 5 años de edad.

Incidencia de la resistencia a oseltamivir en estudios clínicos

Población de Pacientes	(%) de Pacientes con Mutaciones Resistentes	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Niños (1-12 años)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Lactantes (<1 año)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* El genotipado completo no se realizó en todos los estudios.

Profilaxis de la gripe

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral de oseltamivir fosfato (profármaco) y se transforma ampliamente en su metabolito activo (oseltamivir carboxilato), principalmente por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75 % de la dosis oral llega a

la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5 % de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la administración concomitante de los alimentos.

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica

Lactantes menores de 1 año de edad:

Se han evaluado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Tamiflu en dos ensayos abiertos no controlados, que incluían niños infectados por gripe menores de un año de edad (n=135). La tasa de aclaramiento del metabolito activo, corregido por peso corporal, disminuye en edades menores de un año. La exposición al metabolito también es más variable en los niños más pequeños. Los datos disponibles tras la administración de una dosis de 3 mg/kg en lactantes de 0 a 12 meses de edad, muestran exposiciones al profármaco y al metabolito que pueden ser eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos utilizando la dosis aprobada (ver las secciones 4.1 y 4.2). Los acontecimientos adversos notificados fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.

No hay datos disponibles para lactantes menores de un año de edad para prevención de la gripe post-exposición. No se ha estudiado la prevención en niños menores de 12 años de edad durante una epidemia de gripe en la población.

Prevención de la gripe post-exposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia:

La simulación de una dosis diaria de 3mg/kg en lactantes <1 año muestra una exposición en el mismo rango o mayor que la dosis diaria de 75 mg en adultos. La exposición no supera el valor para el tratamiento de los lactantes <1 año (3 mg / kg dos veces al día) y se prevé que tendrá un perfil de seguridad comparable (ver sección 4.8). No se han realizado estudios clínicos de profilaxis en lactantes <1 año.

Lactantes y niños de 1 año o mayores: La farmacocinética de oseltamivir se ha investigado en estudios farmacocinéticos de dosis única en lactantes, niños y adolescentes con edades de 1 a 16 años. La farmacocinética a dosis múltiples se estudió en un pequeño número de niños que participaban en un

ensayo de eficacia clínica. Los niños más jóvenes eliminaron tanto el profármaco como su metabolito activo más rápidamente que los adultos, dando como resultado una exposición menor para una misma dosis mg/kg. Con dosis de 2 mg/kg se alcanzan exposiciones a oseltamivir carboxilato comparables a las alcanzadas en adultos que reciben una dosis única de 75 mg (aproximadamente 1 mg/kg). Los datos farmacocinéticos de oseltamivir en niños y adolescentes de 12 años o mayores son similares a los obtenidos en adultos.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Mujeres embarazadas

Un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados indica que con el régimen posológico de Tamiflu descrito en la sección 4.2 Posología y forma de administración, se consigue una menor exposición al metabolito activo en mujeres embarazadas (30% de media en todos los trimestres) comparado con mujeres no embarazadas. Sin embargo, la menor exposición prevista se mantiene por encima de las concentraciones inhibitorias (valores IC₉₅) y a un nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus influenza. Además, existe evidencia procedente de estudios observacionales que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas para el tratamiento o profilaxis del virus influenza (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

Pacientes inmunodeprimidos

El análisis farmacocinético poblacional indica que el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (<18 años) inmunodeprimidos con oseltamivir (como se describe en la sección 4.2 Posología y forma de administración) muestran una mayor exposición prevista (desde aproximadamente el 5% hasta 50%) al metabolito activo comparada con pacientes no inmunodeprimidos con aclaramiento de creatinina comparable. Debido al amplio margen de seguridad del metabolito activo, no se requiere ajuste de dosis en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia renal, debe ajustarse la dosis como se describe en la sección 4.2. Posología y forma de administración.

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos de dos estudios en pacientes inmunodeprimidos indicaron que no había ningún beneficio adicional significativo en exposiciones a dosis más altas que los alcanzados después de la administración de la dosis estándar.

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 postnatales 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 postparto).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

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)

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

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)

Tamiflu 75 mg cápsulas duras

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

Tamiflu 30 mg cápsulas duras

10 años

Tamiflu 45 mg cápsulas duras

10 años

Tamiflu 75 mg cápsulas duras

10 años

Conservación de la preparación farmacéutica en forma de suspensión

Periodo de validez de 10 días cuando se conserva por debajo de 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase con 10 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Formulación extemporánea

Cuando Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible

La presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas. En el caso de que la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, el farmacéutico puede preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu, o los pacientes pueden preparar en casa la suspensión a partir de las cápsulas.

Es preferible la preparación elaborada en farmacia a la elaborada en casa. Se puede encontrar información detallada sobre la preparación en casa en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “Preparación de Tamiflu líquido en casa”.

Se deben proporcionar las jeringas con el volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión preparada en la farmacia así como para los procedimientos a seguir para la preparación en casa. En ambos casos, los volúmenes que se necesitan deben estar preferiblemente marcados en las jeringas.

Preparación farmacéutica

Preparación farmacéutica de 6 mg/ml preparada a partir de las cápsulas

Adultos, adolescentes y lactantes y niños de 1 año o mayores que no pueden tragar cápsulas enteras

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6 mg/ml que proporcionará suficiente medicamento a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis. Para pacientes inmunodeprimidos, se necesita un tratamiento de 10 días.

El farmacéutico puede preparar una suspensión de 6 mg/ml a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas utilizando agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para preparar y dispensar a cada paciente un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente conforme a la recomendación que figura en la siguiente tabla. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica “Teniendo en cuenta la pérdida por medición” es la que debe utilizarse para la preparación.

Para pacientes inmunodeprimidos, calcule el volumen total necesario para preparar y dispensar al paciente un tratamiento de 10 días. El volumen total necesario para pacientes inmunodeprimidos se indica en la tabla a continuación y está determinado por el peso del paciente. Para asegurar la extracción precisa del volumen de hasta 20 dosis (2 extracciones de dosis de tratamiento diario para 10

días), la columna que indica “Teniendo en cuenta la pérdida por medición” la pérdida de medición debe considerarse para la preparación.

Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborado en función del peso del paciente para un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis.

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

* dependiendo de la dosis de cápsula que se emplee

Volumen del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborado en función del peso del paciente inmunodeprimido para un tratamiento de 10 días.

Peso corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Teniendo en cuenta la pérdida por medición
10 kg a 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg a 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg a 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml- según se indica en la siguiente tabla:

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml (para un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis.)

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Utilizar cápsula de dosis diferente*	8 cápsulas (360 mg)	12 cápsulas (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	74 ml
90 ml	Utilizar cápsula de dosis diferente*	12 cápsulas (540 mg)	18 cápsulas (540 mg)	89 ml
100 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	20 cápsulas (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 cápsulas (750 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	25 cápsulas (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 cápsulas (825 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	Utilizar cápsula de dosis diferente*	136 ml

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

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml (para un tratamiento de 10 días en pacientes inmunodeprimidos)

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 cápsulas (750 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	25 cápsulas (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 cápsulas (1120 mg)	25 cápsulas (1120 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	185 ml
250 ml	20 cápsulas (1500 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	50 cápsulas (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 cápsulas (1800 mg)	40 cápsulas (1800 mg)	60 cápsulas (1800 mg)	296 ml

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

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

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05 % p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: El principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles).
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Poner una etiqueta en el frasco que indique "Agitar Suavemente Antes de Usar"
(Nota: Esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire)
7. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material tras la finalización del tratamiento
8. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml preparada a partir de cápsulas de Tamiflu para pacientes de 1 año o mayores

Peso corporal (kg)	Dosis (mg)	Volumen por dosis 6 mg/ml	Dosis de tratamiento (para 5 días*)	Dosis de tratamiento (para 10 días*) en pacientes inmunodeprimidos	Dosis de profilaxis (para 10 días)
de 10 kg a 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dos veces al día	5 ml una vez al día	5 ml una vez al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dos veces al día	7,5 ml una vez al día	7,5 ml una vez al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dos veces al día	10 ml una vez al día	10 ml una vez al día
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dos veces al día	12,5 ml una vez al día	12,5 ml una vez al día

*La duración de tratamiento recomendada en pacientes inmunodeprimidos (≥ 1 año de edad) es de **10 días**. Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunodeprimidos* para obtener más información.

Para medir cantidades pequeñas de suspensión de la preparación farmacéutica se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (según la tabla posológica anterior) para cada paciente.

El cuidador debe mezclar la dosis apropiada con la misma cantidad de alimento líquido edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate, sirope de cereza, salsa de un postre (como caramelo o leche condensada) para enmascarar el sabor amargo.

Niños menores de 1 año de edad

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6mg/ml que proporcionará suficiente medicación a un paciente para 5 días de tratamiento o para 10 días de profilaxis. Para pacientes inmunodeprimidos, se necesita un tratamiento de 10 días.

El farmacéutico elaborará una suspensión de 6 mg/ml a partir de Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg cápsulas empleando agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante.

Primero, calcular el volumen total necesario para su preparación y dispensación a cada paciente. El volumen total necesario viene determinado por el peso de cada paciente según se muestra en la siguiente tabla. Para asegurar una extracción exacta del volumen para 10 dosis (2 extracciones de la dosis de tratamiento diaria para 5 días), la columna que indica “Teniendo en cuenta la pérdida por medición” es la que debe utilizarse para la preparación.

Para pacientes inmunodeprimidos, calcule el volumen total necesario para preparar y dispensar al paciente un tratamiento de 10 días. El volumen total necesario para pacientes inmunodeprimidos se indica en la tabla a continuación y está determinado por el peso del paciente. Para asegurar la extracción precisa del volumen de hasta 20 dosis (2 extracciones de dosis de tratamiento diario para 10 días), la columna que indica “Teniendo en cuenta la pérdida por medición” la pérdida de medición debe considerarse para la preparación.

Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborada en función del peso del paciente (para un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis.)

Peso corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Teniendo en cuenta la pérdida por medición
≤ 7 kg	hasta 40 ml	50 ml
> 7 kg hasta 10 kg	50 ml	60 ml o 75 ml*

* dependiendo de la dosis de cápsula que se emplee.

Volumen de la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml elaborada en función del peso del paciente (para un tratamiento de 10 días en pacientes inmunodeprimidos)

Peso corporal (kg)	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición	Volumen total a preparar en función del peso del paciente (ml) Sin tener en cuenta la pérdida por medición
≤ 7 kg	hasta 80 ml	100 ml
> 7 kg to 10 kg	100 ml	125 ml

Segundo, determinar el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato sódico al 0,05% p/v como conservante) necesario para preparar el volumen total (calculado a partir de la tabla anterior) del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml según se indica en la siguiente tabla:

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml (para un tratamiento de 5 días o 10 días de profilaxis.)

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente*	10 cápsulas (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Utilizar cápsula de dosis diferente*	8 cápsulas (360 mg)	12 cápsulas (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	74 ml

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

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesario para elaborar el volumen total del preparado farmacéutico en forma de suspensión de 6 mg/ml (para un tratamiento de 10 días en pacientes inmunodeprimidos)

Volumen total para elaborar el preparado en forma de suspensión	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen necesario de vehículo
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente *	20 cápsulas (600 mg)	98.5 ml
125 ml	10 cápsulas (750 mg)	Utilizar cápsula de dosis diferente *	25 cápsulas (750 mg)	123.5 ml

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

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

1. Poner la cantidad necesaria de agua con 0,05 % p/v de benzoato sódico como conservante, en un vaso de precipitados de cristal.
2. Abrir la cantidad necesaria de cápsulas y transferir el contenido de cada cápsula directamente en el agua con conservante contenida en el vaso de precipitados.
3. Agitar durante 2 minutos empleando un agitador adecuado.
(Nota: El principio activo, oseltamivir fosfato, se disuelve rápidamente en agua. La suspensión es causada por alguno de los excipientes de las cápsulas de Tamiflu que son insolubles).
4. Transferir la suspensión a un vaso de color ámbar o a un frasco ámbar de polietileno tereftalato (PET). Se puede emplear un embudo para evitar cualquier derrame.
5. Cerrar el frasco utilizando un cierre a prueba de niños.
6. Poner una etiqueta en el frasco que indique “Agitar Suavemente Antes de Usar”
(Nota: Esta suspensión debe ser agitada suavemente antes de la administración para minimizar la tendencia a formar burbujas de aire)
7. Indicar a padres o cuidadores, mediante una etiqueta o añadiendo una advertencia en la etiqueta de instrucciones, que se debe desechar cualquier resto de material tras la finalización del tratamiento.
8. Colocar en el frasco una etiqueta adecuada con la fecha de caducidad de acuerdo con las condiciones de conservación (ver sección 6.3).

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

Tabla posológica para la preparación farmacéutica en forma de suspensión de 6 mg/ml a partir de cápsulas de Tamiflu para lactantes menores de 1 año de edad

Peso corporal (redondeado al 0,5 kg más próximo)	Dosis (mg)	Volumen por dosis (6 mg/ml)	Dosis de tratamiento (para 5 días)	Dosis de tratamiento (para 10 días)* en pacientes inmunodeprimidos	Dosis de profilaxis (para 10 días)	Tamaño del dispensador a utilizar (graduado en 0,1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml una vez al día	2,0 ml ó 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml dos veces al día	1,8 ml dos veces al día	1,8 ml una vez al día	2,0 ml ó 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dos veces al día	2,0 ml dos veces al día	2,0 ml una vez al día	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml una vez al día	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml una vez al día	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml dos veces al día	2,8 ml dos veces al día	2,8 ml una vez al día	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dos veces al día	3,0 ml dos veces al día	3,0 ml una vez al día	3,0 ml (o 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dos veces al día	3,3 ml dos veces al día	3,3 ml una vez al día	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml una vez al día	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dos veces al día	3,8 ml dos veces al día	3,8 ml una vez al día	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml una vez al día	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dos veces al día	4,3 ml dos veces al día	4,3 ml una vez al día	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml una vez al día	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dos veces al día	4,8 ml dos veces al día	4,8 ml una vez al día	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml una vez al día	5,0 ml

La duración de tratamiento recomendada en niños inmunodeprimidos (0-12 meses de edad) es de **10 días. Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunodeprimidos* para obtener más información.

Para medir cantidades pequeñas de suspensión del preparado farmacéutico, se puede utilizar una jeringa graduada para uso oral. Si es posible, se puede marcar o resaltar en la jeringa para uso oral la

graduación correspondiente a la dosis apropiada (según la tabla posológica anterior) para cada paciente.

El cuidador debe mezclar la dosis apropiada con una cantidad equivalente de alimento líquido edulcorado, como por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate, sirope de cereza, salsa de un postre (como caramelo o leche condensada) para enmascarar en sabor amargo.

Preparación en casa

Cuando la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, se debe utilizar una suspensión elaborada en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver instrucciones detalladas arriba). Si la presentación comercializada de Tamiflu polvo para suspensión oral y la suspensión de la farmacia no están disponibles, la suspensión de Tamiflu se puede preparar en casa.

Cuando las dosis de cápsulas que se necesiten estén disponibles para la dosificación requerida, la dosis se obtiene abriendo la cápsula y mezclando su contenido con una cantidad de alimento edulcorado no superior a una cucharilla. Para enmascarar el sabor amargo se puede utilizar por ejemplo agua azucarada, sirope de chocolate o cereza, salsa de un postre (como caramelo o leche condensada). La mezcla se debe agitar y dar en su totalidad al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras su preparación.

Cuando sólo estén disponibles las cápsulas de 75 mg y se necesiten dosis de 30 mg o 45 mg, se requieren pasos adicionales para la preparación de Tamiflu suspensión. Se pueden encontrar las instrucciones detalladas en el prospecto de Tamiflu cápsulas en la sección “Preparación de Tamiflu líquido en casa”.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tamiflu 30 mg cápsulas duras
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg cápsulas duras
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg cápsulas duras
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: 22 mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión reconstituida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 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 y 2,5 mg de benzoato de sodio.
7,5 ml de suspensión de oseltamivir libera 1,3 g de sorbitol y 3,75 mg de benzoato de sodio.
10 ml de suspensión de oseltamivir libera 1,7 g de sorbitol y 5,0 mg de benzoato de sodio.
12,5 ml de suspensión de oseltamivir libera 2,1 g de sorbitol y 6,25 mg de benzoato de sodio.

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

Tamiflu está indicado en adultos y en niños, incluidos los recién nacidos a término 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.

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 (o 10 días en pacientes inmunodeprimidos).

Población pediátrica

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

*La duración recomendada del tratamiento en pacientes inmunodeprimidos (≥ 1 año) es de **10 días**. Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunodeprimidos* para obtener más información.

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: La dosis recomendada para el tratamiento de lactantes de 0 a 12 meses de edad es de 3 mg/kg dos veces al día. Esto se basa en los datos de farmacocinética y seguridad que indican que con esa dosis en lactantes de 0 a 12 meses de edad se obtienen concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo que se espera que sean clínicamente eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos (ver sección 5.2).

Se debe utilizar un dispensador oral de 3 ml (graduado con marcas de 0,1 ml) para la posología en niños de 0 a 12 meses de edad que requieran de 1ml a 3 ml de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral. Para dosis más altas se debe utilizar la jeringa de 10 ml. Se recomienda la siguiente pauta posológica para el tratamiento de lactantes menores de 1 año de edad:

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños menores de 1 año de edad: 3 mg/kg dos veces al día

Peso corporal *	Posología recomendada para 5 días	Posología recomendada para 10 días** en pacientes inmunodeprimidos	Cantidad de suspensión oral a administrar	Tamaño del dispensador a utilizar
3 kg	9 mg dos veces al día	9 mg dos veces al día	1,5 ml dos veces al día	3 ml
3,5 kg	10,5 mg dos veces al día	10,5 mg dos veces al día	1,8 ml dos veces al día	3 ml
4 kg	12 mg dos veces al día	12 mg dos veces al día	2,0 ml dos veces al día	3 ml
4,5 kg	13,5 mg dos veces al día	13,5 mg dos veces al día	2,3 ml dos veces al día	3 ml
5 kg	15 mg dos veces al día	15 mg dos veces al día	2,5 ml dos veces al día	3 ml
5,5 kg	16,5 mg dos veces al día	16,5 mg dos veces al día	2,8 ml dos veces al día	3 ml
6 kg	18 mg dos veces al día	18 mg dos veces al día	3,0 ml dos veces al día	3 ml
>6 - 7 kg	21 mg dos veces al día	21 mg dos veces al día	3,5 ml dos veces al día	10 ml
>7 - 8 kg	24 mg dos veces al día	24 mg dos veces al día	4,0 ml dos veces al día	10 ml
>8 - 9 kg	27 mg dos veces al día	27 mg dos veces al día	4,5 ml dos veces al día	10 ml
>9 - 10 kg	30 mg dos veces al día	30 mg dos veces al día	5,0 ml dos veces al día	10 ml

* Esta tabla no recoge todos los pesos posibles para esta población.

** La duración recomendada del tratamiento en niños inmunodeprimidos (0-12 años) es de **10 días**. Consulte *Poblaciones especiales, Pacientes inmunodeprimidos* para obtener más información

Esta recomendación posológica no es para niños prematuros, es decir, para aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 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	Posología recomendada para 10 días en pacientes inmunodeprimidos	Cantidad de suspensión oral a administrar
10 kg a 15 kg	30 mg una vez al día	30 mg una vez al día	5 ml una vez al día
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez al día	45 mg una vez al día	7,5 ml una vez al día
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día	60 mg una vez al día	10 ml una vez al día
> 40 kg	75 mg una vez al día	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 (ver sección 5.2 para simulación de la exposición).

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 que requieran de 1 ml a 3 ml de Tamiflu 6 mg/ml suspensión oral. Para dosis más altas se debe utilizar una jeringa de 10 ml.

Se recomienda la siguiente posología para lactantes menores de 1 año de edad:

Tabla de dosificación de oseltamivir en niños menores de un año de edad: 3 mg/kg una vez al día

Peso corporal*	Posología recomendada para 10 días	Posología recomendada para 10 días en pacientes inmunodeprimidos	Cantidad de suspensión oral a administrar	Tamaño del dispensador a utilizar
3 kg	9 mg una vez al día	9 mg una vez al día	1,5 ml una vez al día	3 ml
3,5 kg	10,5 mg una vez al día	10,5 mg una vez al día	1,8 ml una vez al día	3 ml
4 kg	12 mg una vez al día	12 mg una vez al día	2,0 ml una vez al día	3 ml
4,5 kg	13,5 mg una vez al día	13,5 mg una vez al día	2,3 ml una vez al día	3 ml
5 kg	15 mg una vez al día	15 mg una vez al día	2,5 ml una vez al día	3 ml
5,5 kg	16,5 mg una vez al día	16,5 mg una vez al día	2,8 ml una vez al día	3 ml
6 kg	18 mg una vez al día	18 mg una vez al día	3,0 ml una vez al día	3 ml
>6 - 7 kg	21 mg una vez al día	21 mg una vez al día	3,5 ml una vez al día	10 ml
>7 - 8 kg	24 mg una vez al día	24 mg una vez al día	4,0 ml una vez al día	10 ml
>8 - 9 kg	27 mg una vez al día	27 mg una vez al día	4,5 ml una vez al día	10 ml
>9 - 10 kg	30 mg una vez al día	30 mg una vez al día	5,0 ml una vez al día	10 ml

* Esta tabla no recoge todos los pesos posibles para esta población.

Esta recomendación posológica no es para niños prematuros, es decir, para aquellos con una edad posconcepcional inferior a 36 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(o hasta 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos).

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

Tratamiento: Para el tratamiento de la gripe, la duración recomendada para pacientes inmunodeprimidos es de 10 días (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1). No es necesario ajustar la dosis. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible dentro de los dos primeros días de aparición de los síntomas de gripe.

Profilaxis estacional: se ha evaluado una duración más extensa de la profilaxis estacional de 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 3 ml y otro 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 (< 36 semanas de edad posconcepcional).

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 las 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).

Excipientes

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

El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante moderado.

Este medicamento contiene benzoato de sodio. El benzoato de sodio (E211) puede aumentar la ictericia en los recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Probenecid

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

Amoxicilina

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

Eliminación renal

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

Información adicional

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El virus Influenza se asocia a consecuencias adversas en el embarazo y sobre el feto, con riesgo de malformaciones congénitas graves, incluyendo defectos cardíacos congénitos. Gran cantidad de datos sobre la exposición a oseltamivir en mujeres embarazadas procedentes de notificaciones posautorización y estudios observacionales (resultados de más de 1000 expuestos durante el primer trimestre) indican que no hay malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal por oseltamivir.

Sin embargo, en un estudio observacional, aunque no aumentó el riesgo general de malformación, los resultados de los defectos congénitos graves del corazón diagnosticados dentro de los 12 meses posteriores al nacimiento no fueron concluyentes. En este estudio, la tasa de defectos cardíacos congénitos graves después de la exposición a oseltamivir durante el primer trimestre fue de 1,76% (7 recién nacidos de 397 embarazos) en comparación con 1,01% en embarazos no expuestos de la población general (Odds ratio 1,75, intervalo de confianza del 95% 0,51 a 5,98). La importancia clínica de este hallazgo no está clara, ya que el estudio tenía una potencia limitada. Adicionalmente, este estudio fue demasiado pequeño para evaluar de forma fiable distintos tipos de malformaciones graves; además, las mujeres expuestas a oseltamivir y las mujeres no expuestas no podían ser totalmente comparables, en particular si tenían gripe o no.

Los estudios en animales no indican toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

El uso de Tamiflu durante el embarazo puede considerarse si es necesario y tras tener en cuenta la información de seguridad y beneficio disponible (para obtener información sobre los beneficios en

mujeres embarazadas, consulte la sección 5.1 "Tratamiento de la gripe en mujeres embarazadas") y la patogenicidad de la cepa del virus influenza circulante

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos de los estudios clínicos realizados en 6.049 adultos/adolescentes y 1.473 pacientes pediátricos que recibieron Tamiflu o placebo para el tratamiento de la gripe y de 3.990 adultos/adolescentes y 253 pacientes pediátricos que tomaban Tamiflu o placebo/sin tratamiento para prevenir la gripe. Además, 245 pacientes inmunodeprimidos (incluidos 7 adolescentes y 39 niños) recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y 475 pacientes inmunodeprimidos (incluidos 18 niños, de éstos 10 en tratamiento con Tamiflu y 8 con placebo) recibieron Tamiflu o placebo para la profilaxis de la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos/adolescentes que participaron en los ensayos de tratamiento fueron náuseas y vómitos mientras que para los ensayos de prevención fue náuseas. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fue vómitos. En la mayoría de pacientes, estas reacciones adversas no llevaron a la retirada de Tamiflu.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes:

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

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

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

Clasificación por órgano y sistemas/término preferente o reacción adversa	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Bronquitis, Herpes simplex, Nasofaringitis, Infecciones del tracto respiratorio superior, Sinusitis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas, Reacciones anafilactoides
Trastornos psiquiátricos				Agitación, Comportamiento anormal, Ansiedad, Confusión, Trastornos delirantes, Delirio, Alucinaciones, Pesadillas, Autolesión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Insomnio	Alteración en los niveles de consciencia, Convulsiones	
Trastornos oculares				Deterioro visual
Trastornos cardíacos			Arritmia cardíaca	
Trastornos torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor de garganta, Rinorrea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, Dolor abdominal (incl. dolor abdominal superior), Dispepsia		Hemorragia gastrointestinal, Colitis hemorrágica

Clasificación por órgano y sistemas/término preferente o reacción adversa	Reacciones adversas según su frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática, Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema, Dermatitis, Rash, Urticaria	Edema angioneurótico, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Mareos (incl. vértigo), Fatiga, Pirexia, Dolor en las extremidades		

Tratamiento y prevención de la gripe en niños:

Un total de 1.473 niños (incluyendo niños sanos de 1-12 años de edad y niños asmáticos de 6-12 años de edad) participaron en ensayos clínicos de oseltamivir para el tratamiento de la gripe. Entre ellos, 851 niños recibieron tratamiento con oseltamivir suspensión. Un total de 158 niños recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un ensayo de profilaxis post-exposición en los hogares (n =99), en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 6 semanas (n=49) y en un ensayo pediátrico de profilaxis estacional de 12 semanas con individuos inmunocomprometidos (n=10).

En la Tabla 2 se incluyen las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los estudios clínicos en población pediátrica.

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

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

La gripe puede estar asociada a una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones poscomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de consciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Tamiflu, de los cuales muy pocos tuvieron como resultado autolesión o un desenlace mortal. Estos acontecimientos fueron notificados principalmente en la población pediátrica y en adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. Se desconoce la contribución de Tamiflu a estos acontecimientos. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han notificado en pacientes con gripe que no estaban tomando Tamiflu.

Trastornos hepatobiliares

Trastornos del sistema hepatobiliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica (niños menores de un año de edad)

En dos ensayos para determinar la farmacocinética, la farmacodinamia y el perfil de seguridad del tratamiento con oseltamivir en 135 niños menores de un año de edad infectados por gripe, el perfil de seguridad fue similar entre los grupos de edad, siendo los vómitos, la diarrea y la dermatitis del pañal, los acontecimientos adversos notificados más frecuentemente (ver sección 5.2). No hay datos suficientes disponibles para niños con edad posconcepcional de menos de 36 semanas.

La información de seguridad disponible sobre oseltamivir cuando se administra para el tratamiento de la gripe en niños menores de un año muestra que el perfil de seguridad en estos niños es similar al perfil de seguridad establecido en niños de 1 año o mayores. Esta información de seguridad procede de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos (que en total incluyeron a más de 2.400 niños de esa edad), de búsquedas en base de datos de epidemiología y de informes poscomercialización.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica

La población incluida en los ensayos de tratamiento de la gripe consta de adultos/adolescentes sanos y pacientes “de riesgo” (pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la gripe, ej. pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria crónica. En general, el perfil de seguridad en los pacientes “de riesgo” fue cualitativamente similar al de los adultos/adolescentes sanos.

Pacientes inmunodeprimidos

El tratamiento de la gripe en pacientes inmunodeprimidos se evaluó en dos estudios en los que los pacientes recibieron regímenes de dosis estándar o dosis altas (doble o triple dosis) de Tamiflu (ver sección 5.1). El perfil de seguridad de Tamiflu observado en estos estudios fue consecuente con el observado en ensayos clínicos previos donde se administró Tamiflu para el tratamiento de la gripe en pacientes no inmunodeprimidos de todos los grupos de edad (pacientes sanos o “en riesgo” [es decir, aquellos con comorbilidades respiratorias y/o cardíacas]). El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia en niños inmunodeprimidos fue vómitos (28%).

En un ensayo de profilaxis durante 12 semanas, con 475 pacientes inmunodeprimidos, que incluía 18 niños de 1 a 12 años de edad y mayores, el perfil de seguridad en 238 pacientes que recibieron oseltamivir fue consecuente con lo previamente observado en los estudios clínicos de profilaxis con Tamiflu.

Niños con asma bronquial preexistente

En general, el perfil de reacciones adversas en niños con asma bronquial preexistente fue cualitativamente similar al de los niños sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

No se conoce el antídoto específico.

Población pediátrica

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Oseltamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe *in vitro* las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe *in vitro* la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo*, en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75 mg dos veces al día.

La actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos.

Los valores de CI_{50} de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue 2,6 nM. Se han observado en los estudios publicados valores superiores de CI_{50} para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Estudios clínicos

Tratamiento de la infección gripal

La indicación está basada en los ensayos clínicos de gripe adquirida de forma natural en los que la infección predominante fue el virus influenza A.

Oseltamivir es únicamente efectivo frente a la enfermedad causada por el virus influenza. Por lo tanto, los análisis estadísticos se presentan solamente para sujetos infectados por el virus influenza. En la población por intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó sujetos tanto positivos como negativos para el virus influenza, la eficacia primaria se redujo de forma proporcional al número de individuos negativos para el virus influenza. Globalmente, en la población tratada se confirmó la infección gripal en el 67 % (rango de 46 % a 74 %) de los pacientes reclutados. De los pacientes de edad avanzada, el 64 % fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónica, el 62 % fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos fase III de tratamiento, los pacientes fueron reclutados únicamente durante el periodo en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8$ °C acompañada por al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofrío/sudor, malestar, cansancio o cefalea). En un análisis agrupado de todos los adultos y adolescentes positivos para el virus influenza (N = 2.413) que participaban en ensayos de tratamiento de la gripe, 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días redujeron la mediana de duración de la enfermedad gripal en aproximadamente un día, de 5,2 días (IC 95 %: 4,9 – 5,5 días) en el grupo placebo a 4,2 días (IC 95 %: 4,0 – 4,4 días; $p \leq 0,0001$).

La proporción de sujetos que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7 % (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6 % (116/1.350) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y en sujetos con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de oseltamivir dos veces al día durante 5 días, no se redujo significativamente. La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con oseltamivir. En los pacientes de edad avanzada positivos para el virus influenza, oseltamivir redujo significativamente la incidencia de complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19 % (52/268) en el grupo placebo al 12 % (29/250) en la población tratada con oseltamivir ($p = 0,0156$).

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

Tratamiento de la gripe en mujeres embarazadas: Se han realizado estudios clínicos no controlados sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas, sin embargo existe evidencia procedente de estudios posautorización y estudios observacionales retrospectivos que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes en términos de menor morbilidad/mortalidad. Los resultados procedentes de los análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo, sin embargo no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas en el tratamiento o profilaxis del virus influenza (ver sección 5.2, Farmacocinética, Poblaciones especiales).

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

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tamiflu en uno o más grupos de la población pediátrica en gripe (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La indicación en lactantes menores de 1 año de edad está basada en la extrapolación de datos de eficacia de niños mayores y la posología recomendada está basada en datos de modelos farmacocinéticos (ver sección 5.2).

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.

Tratamiento de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: se incluyeron 151 pacientes adultos, 7 adolescentes y 9 niños para evaluar la eficacia de oseltamivir (análisis secundario, sin potencia) en un estudio randomizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y caracterizar los efectos de oseltamivir sobre el desarrollo de virus de la gripe resistente (análisis primario) en pacientes inmunodeprimidos infectados con gripe. El estudio incluyó pacientes con trasplante de órgano sólido [TOS], pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas [TCMH], pacientes VIH positivos con un recuento de células CD4+ < 500 células/mm³, pacientes con terapia inmunosupresora sistémica, y pacientes con tumores hematológicos malignos. Estos pacientes se randomizaron para tratarlos, en las 96 horas desde el inicio de los síntomas durante un período de 10 días. Los regímenes de tratamiento fueron: con dosis estándar (de 75 mg o ajustada al peso para niños) 2 veces al día (73 pacientes adultos, 4 adolescentes y 4 niños) o con dosis doble (de 150 mg o ajustada al peso para niños) 2 veces al día (78 pacientes adultos, 3 adolescentes y 5 niños) de oseltamivir.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en adultos y adolescentes fue similar entre el grupo de dosis estándar (103,4 horas [95% IC 75,4-122,7]) y el grupo de dosis doble (107,2 horas [95% IC 63,9-140,0]). La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas en niños fue variable y la interpretación es limitada por el pequeño tamaño de la muestra.

La proporción de pacientes adultos con infecciones secundarias en el grupo de dosis estándar y el grupo de dosis doble fue comparable (8,2% frente a 5,1%). Para niños y adolescentes, solo un paciente (un adolescente) en el grupo de dosis estándar experimentó una infección secundaria (sinusitis bacteriana).

Se realizó un estudio de farmacocinética y farmacodinámica en niños gravemente inmunodeprimidos (≤ 12 años de edad, $n = 30$) que recibieron dosis estándar (75 mg o ajustada al peso dos veces al día) frente a la dosis triple (225 mg o ajustada al peso dos veces al día) de oseltamivir para un período de dosificación adaptativa de 5 a 20 días dependiendo de la duración de la eliminación del virus (duración media del tratamiento: 9 días). Ningún paciente en el grupo de dosis estándar y 2 pacientes en el grupo de dosis triple notificaron infecciones bacterianas secundarias (bronquitis y sinusitis).

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 de la gripe post-exposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia: No se ha estudiado la prevención durante una pandemia de gripe mediante estudios clínicos controlados en niños de 0 a 12 meses de edad. Ver sección 5.2 para los datos de simulación de exposición.

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

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

Profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos: Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de profilaxis estacional de la gripe en 475 pacientes inmunodeprimidos (388 pacientes con trasplante de órgano sólido [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 pacientes con trasplante de células madre [43 placebo, 44 oseltamivir], ningún paciente con otro tipo de inmunosupresión), incluyendo 18 niños con edades de 1 a 12 años. La variable principal de este ensayo fue la incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio mediante cultivo vírico y/o un incremento de cuatro veces el valor de anticuerpos por HAI. La incidencia de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio fue del 2,9 % (7/238) en el grupo placebo y de 2,1 % (5/237) en el grupo de oseltamivir (95 % IC -2,3 % - 4,1 % p = 0,772).

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

Resistencia a oseltamivir

Estudios clínicos: El riesgo de aparición de cepas de virus influenza con susceptibilidad reducida o resistencia clara a oseltamivir ha sido estudiado en ensayos clínicos realizados por Roche. Durante el tratamiento, el desarrollo de virus resistentes a oseltamivir fue más frecuente en niños que en adultos, con un rango de menos del 1% en adultos hasta el 18% en lactantes menores de 1 año. Los niños que fueron portadores de cepas de virus resistentes a oseltamivir tardaron en general más tiempo en eliminar los virus comparados con los sujetos con virus susceptibles. Sin embargo, la resistencia que apareció con el tratamiento con oseltamivir no afectó a la respuesta al tratamiento ni se prolongaron los síntomas de la gripe.

Se observó una mayor incidencia global de resistencia a oseltamivir en pacientes adultos y adolescentes inmunodeprimidos tratados con dosis estándar o dosis doble de oseltamivir durante un

período de 10 días [14,5% (10/69) en el grupo de dosis estándar y 2,7% (2/74) en el grupo de dosis doble], en comparación con los datos de estudios en pacientes adultos y adolescentes sanos tratados con oseltamivir. La mayoría de los pacientes adultos que desarrollaron resistencia eran receptores de trasplante (8/10 pacientes en el grupo de dosis estándar y 2/2 pacientes en el grupo de dosis doble). La mayoría de los pacientes con virus resistentes a oseltamivir, se infectaron con gripe A y tuvieron una diseminación viral prolongada.

Se observó la incidencia de resistencia a oseltamivir en niños inmunodeprimidos (≤ 12 años de edad) tratados con Tamiflu en los dos estudios y se evaluó por resistencia al 20,7% (6/29). De los seis niños inmunodeprimidos con resistencia emergente al tratamiento con oseltamivir, 3 pacientes recibieron dosis estándar y 3 pacientes dosis alta (doble o triple dosis). La mayoría tenía leucemia linfocítica aguda y tenían ≤ 5 años de edad.

Incidencia de la resistencia a oseltamivir en estudios clínicos

Población de Pacientes	(%) de Pacientes con Mutaciones Resistentes	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Niños (1-12 años)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Lactantes (<1 año)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* El genotipado completo no se realizó en todos los ensayos.

Profilaxis de la gripe

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 detectado de forma esporádica la resistencia que se da de forma natural asociada con la mutación H275Y en las cepas estacionales H1N1. La susceptibilidad a oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente. En 2008, la mutación H275Y se encontró en más del 99% de las cepas aisladas del virus de la gripe H1N1 que circuló en Europa. Del virus H1N1 2009 (“gripe porcina”) prácticamente todas las cepas eran susceptibles al oseltamivir, con solo informes esporádicos de resistencia en relación con regímenes de tratamiento y de profilaxis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Información general

Absorción

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica

Lactantes menores de 1 año de edad: Se han evaluado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Tamiflu en dos ensayos abiertos no controlados, que incluían niños infectados por gripe menores de un año de edad (n=135). La tasa de aclaramiento del metabolito activo, corregido por peso corporal, disminuye en edades menores de un año. La exposición al metabolito también es más variable en los niños más pequeños. Los datos disponibles tras la administración de una dosis de 3 mg/kg en lactantes de 0 a 12 meses de edad, muestran exposiciones al profármaco y al metabolito que pueden ser eficaces con un perfil de seguridad comparable al observado en niños mayores y adultos utilizando la dosis aprobada (ver las secciones 4.1 y 4.2). Los acontecimientos adversos notificados fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido en niños mayores.

No hay datos disponibles para lactantes menores de un año de edad para prevención de la gripe post-exposición. No se ha estudiado la prevención en niños menores de 12 años de edad durante una epidemia de gripe en la población.

Prevención de la gripe post-exposición en lactantes menores de 1 año de edad durante una pandemia:

La simulación de una dosis diaria de 3mg/kg en lactantes <1 año muestra una exposición en el mismo rango o mayor que la dosis diaria de 75 mg en adultos. La exposición no supera el valor para el tratamiento de los lactantes <1 año (3 mg / kg dos veces al día) y se prevé que tendrá un perfil de seguridad comparable (ver sección 4.8). No se han realizado estudios clínicos de profilaxis en lactantes <1 año.

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Mujeres embarazadas

Un análisis farmacocinético poblacional de datos agrupados indica que con el régimen posológico de Tamiflu descrito en la sección 4.2 Posología y forma de administración, se consigue una menor exposición al metabolito activo en mujeres embarazadas (30% de media en todos los trimestres) comparado con mujeres no embarazadas. Sin embargo, la menor exposición prevista se mantiene por encima de las concentraciones inhibitorias (valores IC₉₅) y a un nivel terapéutico para una variedad de cepas del virus influenza. Además, existe evidencia procedente de estudios observacionales que demuestran el beneficio del régimen posológico actual en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes de dosis en mujeres embarazadas para el tratamiento o profilaxis del virus influenza (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia).

Pacientes inmunodeprimidos

El análisis farmacocinético poblacional indica que el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (< 18 años) inmunodeprimidos con oseltamivir (como se describe en la sección 4.2 Posología y forma de administración) muestran una mayor exposición prevista (de aproximadamente 5% hasta 50%) al metabolito activo comparada con pacientes adultos no inmunodeprimidos con aclaramiento de creatinina comparable. Debido al amplio margen de seguridad del metabolito activo, no se requiere ajuste de dosis en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia renal, se debe ajustar la dosis como se describe en la sección 4.2. Posología y forma de administración.

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos de dos estudios en pacientes inmunodeprimidos indicaron que no había ningún beneficio adicional significativo en exposiciones a dosis más altas que los alcanzados después de la administración de la dosis estándar.

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 postnatales 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 postparto).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol (E420)

Citrato de sodio dihidrogenado (E331[a])

Goma xantán (E415)

Benzoato de sodio (E211)

Sacarina sódica (E954)

Dióxido de titanio (E171)

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 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, parte exterior: polietileno; parte interior: polipropileno; revestimiento: polietileno) con 13 g de polvo para la suspensión oral, un adaptador de plástico (polietileno de baja densidad), dispensador oral de plástico de 3 ml (0,1 ml de graduación) y dispensador oral de plástico de 10 ml (0,5 ml de graduación), (cilindro y émbolo: polipropileno, anillo de sellado a base de silicona) y un vaso medidor de plástico para la reconstitución (polipropileno).

Tamaño de envase, 1 frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Preparación de la suspensión oral:

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

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
Fecha de la última renovación: 22 Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (PSURs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

- **Condiciones o Restricciones en Relación con la Utilización Segura y Eficaz del Medicamento**

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

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

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

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

Tamiflu 30 mg cápsulas duras
oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/02/222/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 30 mg cápsulas
oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

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

Tamiflu 45 mg cápsulas duras
oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/02/222/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 45 mg cápsulas
oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

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

Tamiflu 75 mg cápsulas duras
oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/02/222/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tamiflu 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tamiflu 75 mg cápsulas
oseltamivir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

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

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral
oseltamivir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sorbitol.

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 frasco
También contiene 1 adaptador de plástico del frasco, 1 vaso medidor de plástico (55 ml), 1 dispensador oral de plástico de 3 ml y 1 dispensador oral de plástico de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/222/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

tamiflu

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

Etiqueta del frasco

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

Tamiflu 6 mg/ml polvo para suspensión oral
oseltamivir

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 30 mg cápsulas duras oseltamivir

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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 utiliza en adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) para el tratamiento de **la gripe (influenza)**. Puede ser utilizado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está presente en la población.
- Tamiflu se puede recetar también a adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 año de edad para **prevenir la gripe** caso por caso, por ejemplo, si usted ha estado en contacto con alguien que tiene gripe.
- Tamiflu puede recetarse a adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) como **tratamiento preventivo** en circunstancias excepcionales, por ejemplo, si hay una epidemia global de gripe (una *pandemia* de gripe) y cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección.

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 un virus. 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 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.

Si a usted le ocurre esto, **consulte con su médico. No tome Tamiflu.**

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que el médico está informado

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

Durante el tratamiento con Tamiflu, **comente a su médico inmediatamente**

- si usted nota cambios en su comportamiento o estado de ánimo (acontecimientos neuropsiquiátricos), especialmente si se dieran en niños y adolescentes. Estos pueden ser signos de efectos adversos raros pero graves.

Tamiflu no es una vacuna de la gripe

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 sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Tamiflu

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

Tome Tamiflu tan pronto como le sea posible, lo ideal sería dentro de los dos días tras haber empezado a tener los síntomas de la gripe.

Dosis recomendadas

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

Para pacientes con un sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará durante 10 días.

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.

La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente.

Debe utilizar la cantidad de cápsulas o suspensión oral que le haya prescrito su médico.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
Más de 40 kg	75 mg** dos veces al día	75 mg** dos veces al día	75 mg** una vez al día

*Para pacientes con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

**Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg

Niños de 1 a 12 años

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

*Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

**Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg

Niños menores de 1 año (de 0 a 12 meses)

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad para prevenir la gripe durante una pandemia se debe realizar en base al criterio del médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 kg a más de 10 kg	3 mg por kg de peso**, dos veces al día	3 mg por kg de peso**, dos veces al día	3 mg por kg** de peso, una vez al día

*Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

**mg por kg = mg por cada kilogramo de peso corporal del niño. Por ejemplo:

Si un niño de 6 meses pesa 8 kg, la dosis es

8 kg x 3 mg por kg = 24 mg

Forma de administración

Trague las cápsulas enteras con agua. No rompa ni mastique las cápsulas.

Tamiflu puede ser tomado con o sin alimentos, aunque si se toma con comida puede reducir la posibilidad de sentir o tener malestar (náuseas o vómitos).

Las personas que pueden tener dificultad para tragar las cápsulas pueden usar un medicamento líquido, *Tamiflu suspensión oral*, pero si éste no se encuentra disponible en su farmacia, puede preparar una forma líquida de Tamiflu a partir de las cápsulas. **Ver la página sobre *Preparación de Tamiflu líquido en casa*.**

Si toma más Tamiflu del que debe

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

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Desde la comercialización de oseltamivir, raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides: reacciones alérgicas graves, con hinchazón de cara y piel, sarpullido con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.
- Trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia): piel y blanco de los ojos amarillentos, cambio del color de las heces, cambios en el comportamiento.
- Edema angioneurótico: hinchazón grave repentina de la piel principalmente alrededor del área de la cabeza y cuello, incluyendo ojos y lengua, con dificultad para respirar.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: reacción alérgica complicada con posible amenaza para la vida, grave inflamación de la parte externa y posiblemente interna de la piel, inicialmente con fiebre, dolor de garganta, y fatiga, sarpullido de piel, con formación de ampollas, descamación, y grandes áreas de la piel peladas, posible dificultad respiratoria y tensión arterial baja.
- Hemorragia gastrointestinal: hemorragia prolongada del intestino grueso o vómito de sangre.
- Trastornos neuropsiquiátricos, según se describen abajo.

Si nota cualquiera de estos síntomas, consiga ayuda médica inmediatamente.

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente (muy frecuentes y frecuentes) para Tamiflu son sensación de malestar o malestar (náuseas, vómitos), dolor de estómago, malestar de estómago, dolor de cabeza y dolor. Estos efectos adversos por lo general ocurren tras la primera dosis del

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

Efectos adversos raros pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente

(Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

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

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos también 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 en el comportamiento descritos anteriormente.

Si nota cualquiera de estos síntomas, especialmente en los pacientes más jóvenes, consiga ayuda médica inmediatamente.

Adultos y adolescentes de 13 años en adelante

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- Dificultad para dormir
- Dolor de garganta
- Dolor de estómago
- Cansancio
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Infecciones de las vías respiratorias altas (inflamación de nariz, garganta y senos)
- Malestar de estómago
- Vómitos

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas
- Nivel de consciencia alterado
- Convulsión
- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

Niños de 1 a 12 años

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia de estómago

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de la piel
- Trastorno de la membrana timpánica (tímpano)

Lactantes de menos de 1 año

Los efectos adversos comunicados en niños de 0 a 12 meses de edad, son en su mayoría, similares a los efectos adversos comunicados en niños mayores (a partir de 1 año). Además, se han comunicado diarrea y dermatitis del pañal.

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tamiflu

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

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- El principio activo es:

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

- Los demás componentes son:

contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico (ver sección 2 "Tamiflu contiene sodio")

cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171)

tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) y FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1, 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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444
Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

Información para el usuario

Para las personas que encuentren difícil tragar las cápsulas, incluyendo a niños muy pequeños, hay un medicamento en forma líquida, *Tamiflu suspensión oral*.

Si usted necesita un medicamento líquido, pero si no estuviera disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver *Información para profesionales del sector sanitario*). La preparación elaborada en la farmacia es la opción recomendada.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, usted puede preparar Tamiflu líquido en casa a partir de estas cápsulas.

La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe. La diferencia es la frecuencia con la que se administra.

Preparación de Tamiflu líquido en casa

- **Si tiene la cápsula correcta** para la dosis necesaria (una dosis de 30 mg o de 60 mg), abra la cápsula y agite su contenido en una cucharadita (o menos) de alimento edulcorado idóneo. Esto es normalmente adecuado para niños mayores de 1 año. **Vea el apartado superior de las instrucciones.**
- **Si necesita dosis más pequeñas**, preparar Tamiflu líquido a partir de las cápsulas requiere más pasos.

Esto es adecuado para niños pequeños y bebés: necesitan una dosis de Tamiflu de menos de 30 mg. **Vea el apartado inferior de las instrucciones.**

Niños de 1 hasta 12 años



Para hacer una dosis de 30 mg ó 60 mg, necesitará:

- Una o dos cápsula(s) de Tamiflu de 30 mg
- Unas tijeras afiladas
- Un recipiente pequeño
- Cucharilla (cucharilla de 5 ml)
- Agua
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo
Ejemplos: sirope de chocolate o de cereza y salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Paso 1: Comprobar la dosis correcta

Para saber la cantidad correcta que hay que utilizar, busque el peso del paciente en la izquierda de la tabla.

Mire la columna de la derecha para comprobar el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.

dosis 30 mg	
dosis 60 mg	

Se debe usar sólo las cápsulas de 30 mg para dosis de 30 y 60 mg. No intente preparar dosis de 45 mg o 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 30 mg. En su lugar utilice la cápsula con la dosis apropiada.

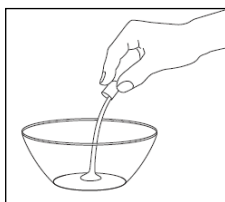
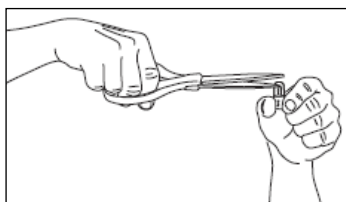
Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas de 30 mg
Hasta 15 kg	30 mg	1 cápsula
Más de 15 kg hasta 23 kg	45 mg	No utilizar cápsulas de 30 mg
Más de 23 kg hasta 40 kg	60 mg	2 cápsulas

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

Coja una **cápsula de 30 mg** en posición vertical sobre un recipiente y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

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



Paso 3: Endulzar el polvo y dar la dosis

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

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

Agite bien la mezcla.



Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

Si queda algo de mezcla en el recipiente, enjuague el recipiente con una pequeña cantidad de agua y d selo al paciente para que tome todo.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Lactantes menores de 1 año

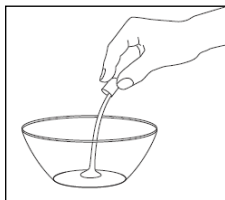
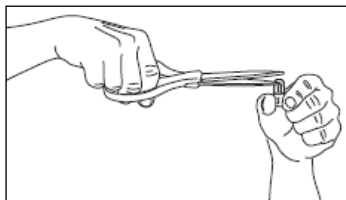
Para hacer una dosis única más pequeña, necesitará:

- **Una cápsula de Tamiflu de 30 mg**
- **Unas tijeras afiladas**
- **Dos recipientes pequeños**
(utilizar recipientes diferentes para cada niño)
- **Un dispensador oral de dosis grande** para medir el agua -un dispensador de 5 o de 10 ml
- **Un dispensador oral de dosis pequeño** que muestre medidas de 0,1 ml para dar la dosis
- **Cucharilla (cucharilla de 5 ml)**
- **Agua**
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate o sirope de cereza y salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada: mezclar una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

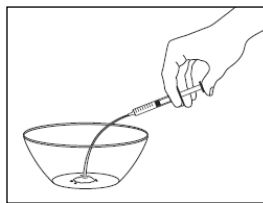
Coja una **cápsula de 30 mg** en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado. Tenga cuidado con el polvo, porque puede ser irritante para la piel y los ojos.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que está preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Paso 2: Añada agua para diluir el medicamento

Utilizar el dispensador más grande para extraer **5 ml** de agua.



Añada el agua al polvo que está en el recipiente.

Agite la suspensión con una cucharilla durante 2 minutos.



No se preocupe si no se disuelve todo el polvo. El polvo no disuelto se corresponde con ingredientes inactivos.

Paso 3: Elegir la cantidad correcta para el peso del niño

Busque en la columna de la izquierda de la tabla el peso del niño.

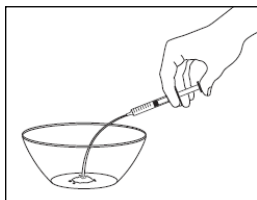
La columna derecha de la tabla muestra cuánta cantidad de la mezcla líquida necesitará preparar.

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término)

Peso del niño (más próximo)	Cantidad de mezcla que hay que preparar
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg o más	5,0 ml

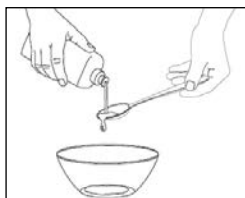
Paso 4: Preparar la mezcla líquida

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
Prepárela cuidadosamente para no coger burbujas de aire.
Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



Paso 5: Endulzar y dársela al niño

Añada una cantidad pequeña –no más de una cucharilla– de alimento edulcorado al segundo recipiente.
Esto es para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu.
Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



Dele inmediatamente al niño todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con la mezcla líquida de Tamiflu).

Si queda algo en el segundo recipiente, enjuague el recipiente con una pequeña cantidad de agua y consiga que el niño lo beba todo. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño el líquido que quedó.

Dele al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto del líquido que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Información únicamente para profesionales del sector sanitario

Pacientes que no puedan tragar las cápsulas:

La presentación comercializada de Tamiflu para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas. En el caso de que Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, el farmacéutico puede preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu. Si la suspensión preparada en la farmacia tampoco está disponible, los pacientes pueden preparar la suspensión en casa a partir de las cápsulas.

Se deben proporcionar los **dispensadores orales de dosis** (jeringas orales) con el volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión preparada en la farmacia y para los procedimientos a seguir para la preparación en casa. En ambos casos, los volúmenes que se necesitan deben estar preferiblemente marcados en los dispensadores. Para la preparación en casa, se deben proporcionar a parte los dispensadores para coger el volumen correcto de agua y para medir la mezcla de Tamiflu con agua. Para medir 5,0 ml de agua se deben utilizar dispensadores de 5 ml ó 10 ml.

A continuación, se muestra el tamaño de dispensador adecuado para extraer el volumen correcto de Tamiflu suspensión (6 mg/ml).

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término):

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 45 mg cápsulas duras oseltamivir

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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 utiliza en adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) para el tratamiento de **la gripe (influenza)**. Puede ser utilizado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está presente en la población.
- Tamiflu se puede recetar también a adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 año de edad para **prevenir la gripe** caso por caso, por ejemplo, si usted ha estado en contacto con alguien que tiene gripe.
- Tamiflu puede recetarse a adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) como **tratamiento preventivo** en circunstancias excepcionales-por ejemplo, si hay una epidemia global de gripe (una *pandemia* de gripe) y cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección.

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 un virus. 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 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.

Si a usted le ocurre esto, **consulte con su médico. No tome Tamiflu.**

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que el médico está informado

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

Durante el tratamiento con Tamiflu **comente a su médico inmediatamente**

- si usted nota cambios en su comportamiento o estado de ánimo (acontecimientos neuropsiquiátricos), especialmente si se dieran en niños y adolescentes. Estos pueden ser signos de efectos adversos raros pero graves.

Tamiflu no es una vacuna de la gripe

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 sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Tamiflu

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

Tome Tamiflu tan pronto como le sea posible, lo ideal sería dentro de los dos días tras haber empezado a tener los síntomas de la gripe.

Dosis recomendadas

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

Para pacientes con un sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará durante 10 días.

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.

La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente. Debe utilizar la cantidad de cápsulas o suspensión oral que le haya prescrito su médico.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
Más de 40 kg	75 mg** dos veces al día	75 mg** dos veces al día	75 mg** una vez al día

**Para pacientes con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.*

***Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg*

Niños de 1 a 12 años

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

**Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.*

***Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg*

Niños menores de 1 año (de 0 a 12 meses)

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad para prevenir la gripe durante una pandemia se debe realizar en base al criterio del médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 kg a más de 10 kg	3 mg por kg de peso**, dos veces al día	3 mg por kg de peso**, dos veces al día	3 mg por kg** de peso, una vez al día

*Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

**mg por kg = mg por cada kilogramo de peso corporal del niño. Por ejemplo:

Si un niño de 6 meses pesa 8 kg, la dosis es

$8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg por kg} = 24 \text{ mg}$

Forma de administración

Trague las cápsulas enteras con agua. No rompa ni mastique las cápsulas.

Tamiflu puede ser tomado con o sin alimentos, aunque si se toma con comida puede reducir la posibilidad de sentir o tener malestar (náuseas o vómitos).

Las personas que pueden tener dificultad para tragar las cápsulas pueden usar un medicamento líquido, *Tamiflu suspensión oral*, pero si éste no se encuentra disponible en su farmacia, puede preparar una forma líquida de Tamiflu a partir de las cápsulas. **Ver la página sobre Preparación de Tamiflu líquido en casa.**

Si toma más Tamiflu del que debe

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

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Desde la comercialización de oseltamivir, raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides: reacciones alérgicas graves, con hinchazón de cara y piel, sarpullido con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.
- Trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia): piel y blanco de los ojos amarillentos, cambio del color de las heces, cambios en el comportamiento.

- Edema angioneurótico: hinchazón grave repentina de la piel principalmente alrededor del área de la cabeza y cuello, incluyendo ojos y lengua, con dificultad para respirar.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: reacción alérgica complicada con posible amenaza para la vida, grave inflamación de la parte externa y posiblemente interna de la piel, inicialmente con fiebre, dolor de garganta, y fatiga, sarpullido de piel, con formación de ampollas, descamación, y grandes áreas de la piel peladas, posible dificultad respiratoria y tensión arterial baja.
- Hemorragia gastrointestinal: hemorragia prolongada del intestino grueso o vómito de sangre.
- Trastornos neuropsiquiátricos, según se describen abajo.

Si nota cualquiera de estos síntomas, consiga ayuda médica inmediatamente.

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

Efectos adversos raros pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente

(Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

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

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos también 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 en el comportamiento descritos anteriormente.

Si nota cualquiera de estos síntomas, especialmente en los pacientes más jóvenes, consiga ayuda médica inmediatamente.

Adultos y adolescentes de 13 años en adelante

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- Dificultad para dormir
- Dolor de garganta
- Dolor de estómago
- Cansancio

- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Infecciones de las vías respiratorias altas (inflamación de nariz, garganta y senos)
- Malestar de estómago
- Vómitos

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas
- Nivel de consciencia alterado
- Convulsión
- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

Niños de 1 a 12 años

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia de estómago

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de la piel
- Trastorno de la membrana timpánica (tímpano)

Lactantes de menos de 1 año

Los efectos adversos comunicados en niños de 0 a 12 meses de edad, son en su mayoría, similares a los efectos adversos comunicados en niños mayores (a partir de 1 año). Además, se han comunicado diarrea y dermatitis del pañal.

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tamiflu

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

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
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
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Información para el usuario

Para personas que encuentren difícil tragar las cápsulas, incluyendo a niños muy pequeños, hay un medicamento en forma líquida, *Tamiflu suspensión oral*.

Si usted necesita un medicamento líquido, pero si no estuviera disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver *Información para profesionales del sector sanitario*). La preparación elaborada en la farmacia es la opción recomendada.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible usted puede preparar Tamiflu líquido en casa a partir de estas cápsulas.

La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe. La diferencia es la frecuencia con la que se administra.

Preparación de Tamiflu líquido en casa

- **Si tiene la cápsula correcta** para la dosis necesaria (dosis de 45 mg), abra la cápsula y agite su contenido en una cucharadita (o menos) de alimento edulcorado idóneo.

Esto es normalmente adecuado para niños mayores de 1 año. **Vea el apartado superior de las instrucciones.**

- **Si necesita dosis más pequeñas**, preparar Tamiflu líquido a partir de las cápsulas requiere más pasos.

Esto es adecuado para niños pequeños, niños que pesen poco y bebés: necesitan generalmente una dosis de Tamiflu menor de 45 mg. **Vea el apartado inferior de las instrucciones.**

Niños de 1 hasta 12 años

Para hacer una dosis de 45 mg, necesita:

- Una cápsula de Tamiflu de 45 mg
 - Unas tijeras afiladas
 - Un recipiente pequeño
 - Cucharilla (cucharilla de 5 ml)
 - Agua
 - **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo
- Ejemplos: sirope de chocolate o de cereza y salsa de postre, como caramelo o leche condensada.

O puede preparar agua azucarada mezclando una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Paso 1: Comprobar la dosis correcta

Para saber la cantidad correcta que hay que utilizar, busque el peso del paciente en la izquierda de la tabla.

Mire la columna de la derecha para comprobar el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Se debe usar sólo las cápsulas de 45 mg para dosis de 45 mg. No intente preparar dosis de 30 mg, 60 mg o 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 45 mg. En su lugar utilice la cápsula con la dosis apropiada.

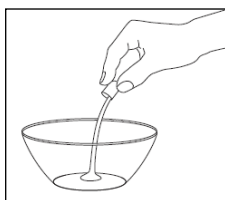
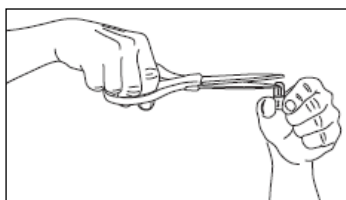
Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas de 45 mg
Hasta 15 kg	30 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg
Más de 15 kg hasta 23 kg	45 mg	1 cápsula
Más de 23 kg hasta 40 kg	60 mg	No utilizar cápsulas de 45 mg

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

Coja una **cápsula de 45 mg** en posición vertical sobre un recipiente y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y ojos.



Paso 3: Endulzar el polvo y dar la dosis

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

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

Agite bien la mezcla.



Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

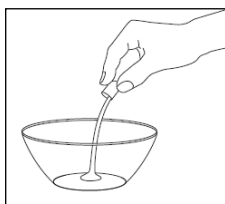
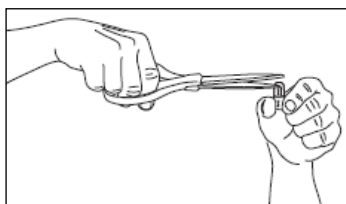
Lactantes menores de 1 año

Para hacer una dosis única más pequeña, necesitará:

- Una cápsula de Tamiflu de 45 mg
- Unas tijeras afiladas
- Dos recipientes pequeños (utilizar recipientes diferentes para cada niño)
- Un dispensador oral de dosis grande para medir el agua –un dispensador de 5 ml o de 10 ml
- Un dispensador oral de dosis pequeño que muestre medidas de 0,1 ml para dar la dosis
- Cucharilla (cucharilla de 5 ml)
- Agua
- Alimento edulcorado para enmascarar el sabor amargo de Tamiflu
Ejemplos: sirope de chocolate o sirope de cereza y salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada: mezclar una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

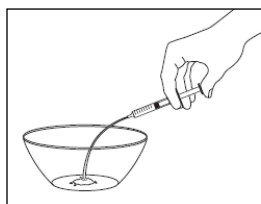
Coja una **cápsula de 45 mg** en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado. Tenga cuidado con el polvo, porque puede ser irritante para la piel y los ojos.
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Paso 2: Añada agua para diluir el medicamento

Utilizar el dispensador más grande para extraer **7,5 ml de agua**.

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharilla durante 2 minutos.



No se preocupe si no se disuelve todo el polvo. El polvo no disuelto se corresponde con ingredientes inactivos.

Paso 3: Elegir la cantidad correcta para el peso del niño

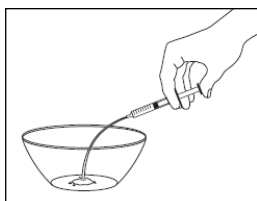
Busque en la columna de la izquierda de la tabla el peso del niño.
La columna de la derecha de la tabla muestra cuánta cantidad de la mezcla líquida necesitará preparar.

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término)

Peso del niño (más próximo)	Cantidad de mezcla que hay que preparar
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg o más	5,0 ml

Paso 4: Preparar la mezcla líquida

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
Prepárela cuidadosamente para no coger burbujas de aire.
Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.



Paso 5: Endulzar y dársela al niño

Añada una cantidad pequeña –no más de una cucharilla– de alimento edulcorado al segundo recipiente.
Esto es para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu.
Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



Dele inmediatamente al niño todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con la mezcla líquida de Tamiflu).

Si queda algo en el segundo recipiente, enjuague el recipiente con una pequeña cantidad de agua y consiga que el niño lo beba todo. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, déselo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño el líquido que quedó.

Dele al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto del líquido que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Información únicamente para profesionales del sector sanitario

Pacientes que no puedan tragar las cápsulas:

La presentación comercializada de Tamiflu para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas. En el caso de que Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, el farmacéutico puede preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu. Si la suspensión preparada en la farmacia tampoco está disponible, los pacientes pueden preparar la suspensión en casa a partir de las cápsulas.

Se deben proporcionar los **dispensadores orales de dosis** (jeringas orales) con el volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión preparada en la farmacia y para los procedimientos a seguir para la preparación en casa. En ambos casos, los volúmenes que se necesitan deben estar preferiblemente marcados en los dispensadores. Para la preparación en casa, se deben proporcionar a parte los dispensadores para coger el volumen correcto de agua y para medir la mezcla de Tamiflu con agua. Para medir 5,0 ml de agua se deben utilizar dispensadores de 5 ml ó 10 ml.

A continuación, se muestra el tamaño de dispensador adecuado para extraer el volumen correcto de Tamiflu suspensión (6 mg/ml).

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término):

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Prospecto: información para el usuario

Tamiflu 75 mg cápsulas duras oseltamivir

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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 utiliza en adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) para el tratamiento de **la gripe (influenza)**. Puede ser utilizado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está presente en la población.
- Tamiflu se puede recetar también a adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 año de edad para **prevenir la gripe caso por caso**, por ejemplo, si usted ha estado en contacto con alguien que tiene gripe.
- Tamiflu puede recetarse a adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) como **tratamiento preventivo** en circunstancias excepcionales, por ejemplo, si hay una epidemia global de gripe (una pandemia de gripe) y cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección.

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 un virus. 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 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.

Si a usted le ocurre esto, **consulte con su médico. No tome Tamiflu.**

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que el médico está informado

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

Durante el tratamiento con Tamiflu **comente a su médico inmediatamente**

- si usted nota cambios en su comportamiento o estado de ánimo (acontecimientos neuropsiquiátricos), especialmente si se dieran en niños y adolescentes. Estos pueden ser signos de efectos adversos raros pero graves.

Tamiflu no es una vacuna de la gripe

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 sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Tamiflu

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

Tome Tamiflu tan pronto como le sea posible, lo ideal sería dentro de los dos días tras haber empezado a tener los síntomas de la gripe.

Dosis recomendadas

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

Para pacientes con un sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará durante 10 días.

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.

La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente. Debe utilizar la cantidad de cápsulas o suspensión oral que le haya prescrito su médico.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
Más de 40 kg	75 mg** dos veces al día	75 mg** dos veces al día	75 mg** una vez al día

**Para pacientes con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.*

Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg

Niños de 1 a 12 años

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

**Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.*

***Se pueden obtener 75 mg con una cápsula de 30 mg más una cápsula de 45 mg*

Niños menores de 1 año (de 0 a 12 meses)

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad para prevenir la gripe durante una pandemia se debe realizar en base al criterio del médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
3 kg a más de 10 kg	3 mg por kg de peso**, dos veces al día	3 mg por kg de peso**, dos veces al día	3 mg por kg** de peso, una vez al día

*Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

**mg por kg = mg por cada kilogramo de peso corporal del niño. Por ejemplo:

Si un niño de 6 meses pesa 8 kg, la dosis es

$8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg por kg} = 24 \text{ mg}$

Forma de administración

Trague las cápsulas enteras con agua. No rompa ni mastique las cápsulas.

Tamiflu puede ser tomado con o sin alimentos, aunque si se toma con comida puede reducir la posibilidad de sentir o tener malestar (náuseas o vómitos).

Las personas que puedan tener dificultad para tragar las cápsulas pueden usar un medicamento líquido, *Tamiflu suspensión oral*, pero si éste no se encuentra disponible en su farmacia, puede preparar una forma líquida de Tamiflu a partir de las cápsulas. **Ver la página sobre Preparación de Tamiflu líquido en casa.**

Si toma más Tamiflu del que debe

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

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

Si olvidó tomar Tamiflu

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Desde la comercialización de oseltamivir, raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides: reacciones alérgicas graves, con hinchazón de cara y piel, sarpullido con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.
- Trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia): piel y blanco de los ojos amarillentos, cambio del color de las heces, cambios en el comportamiento
- Edema angioneurótico: hinchazón grave repentina de la piel principalmente alrededor del área de la cabeza y cuello, incluyendo ojos y lengua, con dificultad para respirar.

- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: reacción alérgica complicada con posible amenaza para la vida, grave inflamación de la parte externa y posiblemente interna de la piel, inicialmente con fiebre, dolor de garganta, y fatiga, sarpullido de piel, con formación de ampollas, descamación, y grandes áreas de la piel peladas, posible dificultad respiratoria y tensión arterial baja
- Hemorragia gastrointestinal: hemorragia prolongada del intestino grueso o vómito de sangre
- Trastornos neuropsiquiátricos, según se describen abajo.

Si nota cualquiera de estos síntomas, consiga ayuda médica inmediatamente.

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

Efectos adversos raros pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente

(Éstos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

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

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos también 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 en el comportamiento descritos anteriormente.

Si nota cualquiera de estos síntomas, especialmente en los pacientes más jóvenes, consiga ayuda médica inmediatamente.

Adultos y adolescentes de 13 años en adelante

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- Dificultad para dormir
- Dolor de garganta
- Dolor de estómago
- Cansancio
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Infecciones de las vías respiratorias altas (inflamación de nariz, garganta y senos)
- Malestar de estómago

- Vómitos

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas
- Nivel de consciencia alterado
- Convulsión
- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

Niños de 1 a 12 años

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia de estómago

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de la piel
- Trastorno de la membrana timpánica (tímpano)

Lactantes de menos de 1 año

Los efectos adversos comunicados en niños de 0 a 12 meses de edad, son en su mayoría, similares a los efectos adversos comunicados en niños mayores (a partir de 1 año). Además, se han comunicado diarrea y dermatitis del pañal.

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tamiflu

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

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

El principio activo es:

Cada cápsula dura contiene oseltamivir equivalente a 75 mg de oseltamivir.

- Los demás componentes son:
contenido de la cápsula: almidón pregelatinizado, talco, povidona, croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico (ver sección 2 "Tamiflu contiene sodio")
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)
tinta de impresión: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171) y FD y C Blue 2 (índigo carmín, E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de 75 mg 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 están disponible en blísters de 10 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 179639 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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals 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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Información para el usuario

Para las personas que encuentren difícil tragar las cápsulas, incluyendo a niños muy pequeños, hay un medicamento en forma líquida, *Tamiflu suspensión oral*.

Si usted necesita un medicamento líquido, pero si no estuviera disponible, se puede preparar una suspensión en la farmacia a partir de Tamiflu cápsulas (ver *Información para profesionales del sector sanitario*). La preparación elaborada en la farmacia es la opción recomendada.

Si la preparación de la farmacia tampoco está disponible, usted puede preparar Tamiflu líquido en casa a partir de estas cápsulas.

La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe. La diferencia es la frecuencia con la que se administra.

Preparación de Tamiflu líquido en casa

- **Si tiene la cápsula correcta** para la dosis necesaria (una dosis de 75 mg), abra la cápsula y agite su contenido en una cucharadita (o menos) de alimento edulcorado idóneo.

Esto es normalmente adecuado para niños mayores de 1 año. **Vea el apartado superior de las instrucciones.**

- **Si necesita dosis más pequeñas,** preparar Tamiflu líquido a partir de las cápsulas requiere más pasos.

Esto es adecuado para niños pequeños y bebés: necesitan una dosis de Tamiflu de menos de 30 mg. **Vea el apartado inferior de las instrucciones.**

Adultos, adolescentes de 13 años en adelante, y niños que pesan 40 kg o más

Para preparar una dosis de 75 mg, necesita:

- Una cápsula de Tamiflu de 75 mg
- Unas tijeras afiladas
- Un recipiente pequeño
- Cucharilla (cucharilla de 5 ml)
- Agua
- **Alimento edulcorado** para enmascarar el sabor amargo del polvo
Ejemplos: sirope de chocolate o sirope de cereza y salsa de postre, como caramelo o leche condensada.
O puede preparar agua azucarada: mezclar una cucharilla de agua con tres cuartos (3/4) de una cucharilla de azúcar.

Paso 1: Comprobar la dosis correcta

Para saber la cantidad correcta que hay que utilizar, busque el peso del paciente en la izquierda de la tabla.

Mire la columna de la derecha para comprobar el número de cápsulas que tendrá que dar al paciente para una dosis única. La dosis es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Se debe usar sólo las cápsulas de 75 mg para dosis de 75 mg. No intente preparar dosis de 75 mg utilizando el contenido de las cápsulas de 30 mg o 45 mg.

Peso	Dosis de Tamiflu	Número de cápsulas
40 kg y más	75 mg	1 cápsula

No para niños que pesen menos de 40 kg

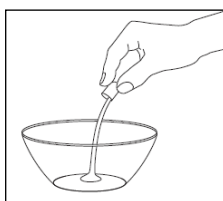
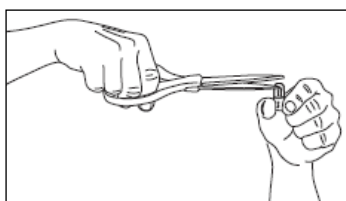
Si necesita preparar una dosis menor a 75 mg para niños que pesan menos de 40 kg. *Ver a continuación*

Paso 2: Verter todo el polvo dentro del recipiente

Coja una **cápsula de 75 mg** en posición vertical sobre un recipiente y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado.

Vierta todo el polvo dentro del recipiente.

Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y ojos.



Paso 3: Endulzar el polvo y dar la dosis

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

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

Agite bien la mezcla.



Dele inmediatamente al paciente todo el contenido del recipiente.

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

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Lactantes menores de 1 año y niños que pesen menos de 40 kg

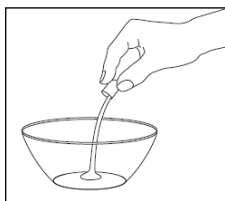
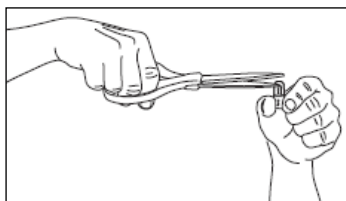
Para preparar una **dosis única más pequeña**, necesitará:

- Una cápsula de Tamiflu de 75 mg
- Unas tijeras afiladas
- Dos recipientes pequeños
- Un dispensador oral de dosis grande para medir el agua - un dispensador de 5 ó 10 ml
- Un dispensador oral pequeño que muestre medidas de 0,1 ml, para dar la dosis
- Cucharilla (cucharilla de 5 ml)
- Agua

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

Paso 1: Verter todo el polvo en un recipiente

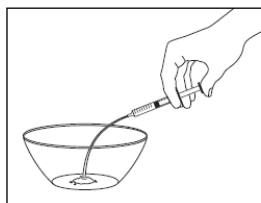
Coja una cápsula de 75 mg en posición vertical sobre uno de los recipientes y recorte cuidadosamente con las tijeras el extremo redondeado. Tenga cuidado con el polvo, porque puede resultar irritante para la piel y los ojos.
Vierta todo el polvo dentro del recipiente, independientemente de la dosis que esté preparando. La cantidad es la misma para el tratamiento que para la prevención de la gripe.



Paso 2: Añada agua para diluir el medicamento

Utilizar el dispensador más grande para extraer **12,5 ml** de agua.

Añada el agua al polvo que está en el recipiente.



Agite la suspensión con una cucharilla durante 2 minutos.



No se preocupe si no se disuelve todo el polvo. El polvo no disuelto se corresponde con ingredientes inactivos.

Paso 3: Elegir la dosis correcta para el peso del niño

Busque en la columna de la izquierda de la tabla el peso del niño.

La columna derecha de la tabla muestra cuánta cantidad de la mezcla líquida necesitará preparar.

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término)

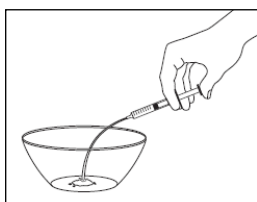
Peso del niño (más próximo)	Cantidad de mezcla que hay que preparar
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg o más	5,0 ml

Niños de 1 año o mayores que pesen menos de 40 kg

Peso del niño (más próximo)	Cantidad de mezcla a elaborar
Hasta 15 kg	5,0 ml
15 a 23 kg	7,5 ml
23 a 40 kg	10,0 ml

Paso 4: Preparar la mezcla líquida

Asegúrese de que tiene el tamaño de dispensador correcto.
Elabore la cantidad correcta de mezcla líquida del primer recipiente.
Prepárela cuidadosamente para no coger burbujas de aire.
Añada suavemente la dosis correcta al segundo recipiente.

**Paso 5: Endulzar y dársela al niño**

Añada una cantidad pequeña –no más de una cucharilla– de alimento edulcorado al segundo recipiente.
Esto es para enmascarar el sabor amargo de la suspensión de Tamiflu.
Agite bien el alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu.



Dele inmediatamente al niño todo el contenido del segundo recipiente (alimento edulcorado con el líquido de Tamiflu).

Si queda algo en el segundo recipiente, enjuague el recipiente con una pequeña cantidad de agua y consiga que el niño lo beba todo. Para niños que no puedan beber directamente del recipiente, d selo con una cuchara o emplee una botella adecuada para darle al niño el líquido que quedó.

Dele al niño algo para beber.

Deseche cualquier resto del líquido que haya sobrado del primer recipiente.

Repita este procedimiento cada vez que necesite dar el medicamento.

Información únicamente para profesionales del sector sanitario

Pacientes que no puedan tragar las cápsulas:

La presentación comercializada de Tamiflu para suspensión oral (6 mg/ml) es el medicamento de elección para pacientes pediátricos y adultos que tengan dificultad para tragar las cápsulas o que necesiten dosis más bajas. En el caso de que Tamiflu polvo para suspensión oral no esté disponible, el farmacéutico puede preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu. Si la suspensión preparada en la farmacia tampoco está disponible, los pacientes pueden preparar la suspensión en casa a partir de las cápsulas.

Se deben proporcionar los **dispensadores orales de dosis** (jeringas orales) con el volumen y graduación adecuados para administrar la suspensión preparada en la farmacia y para los procedimientos a seguir para la preparación en casa. En ambos casos, los volúmenes que se necesitan deben estar preferiblemente marcados en los dispensadores. Para la preparación en casa, se deben proporcionar a parte los dispensadores para coger el volumen correcto de agua y para medir la mezcla de Tamiflu con agua. Para medir 12,5 ml de agua se deben utilizar dispensadores 10 ml.

A continuación, se muestra el tamaño de dispensador adecuado para extraer el volumen correcto de suspensión de Tamiflu (6 mg/ml).

Lactantes menores de 1 año (incluidos los bebés recién nacidos a término):

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (o 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (o 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Niños de 1 año o mayores que pesen menos de 40 kg:

Dosis de Tamiflu	Cantidad de suspensión de Tamiflu	Tamaño de dispensador a utilizar (graduación 0,1 ml)
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (o 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

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. Ver sección 4.

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 utiliza en adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) para el tratamiento de **la gripe (influenza)**. Puede ser utilizado cuando tiene los síntomas de la gripe y se sabe que el virus de la gripe está presente en la población.
- Tamiflu se puede recetar también a adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 año de edad para **prevenir la gripe** caso por caso, por ejemplo, si usted ha estado en contacto con alguien que tiene gripe.
- Tamiflu puede recetarse a adultos, adolescentes, niños y lactantes (incluidos los bebés recién nacidos a término) como **tratamiento preventivo** en circunstancias excepcionales, por ejemplo, si hay una epidemia global de gripe (una *pandemia* de gripe) y cuando la vacuna estacional de la gripe no pueda dar la suficiente protección.

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 un virus. 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 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.

Si a usted le ocurre esto, **consulte con su médico. No tome Tamiflu.**

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Tamiflu, asegúrese de que el 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 un médico inmediatamente**

- si usted nota cambios en su comportamiento o estado de ánimo (acontecimientos neuropsiquiátricos), especialmente si se dieran en niños y adolescentes. Estos pueden ser signos de efectos adversos raros pero graves.

Tamiflu no es una vacuna de la gripe

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 sorbitol

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares o si le han diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), un trastorno genético raro en el que una persona no puede descomponer la fructosa, hable con su médico antes de tomar o recibir esta medicina.

El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante moderado.

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

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

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

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

Tamiflu contiene benzoato de sodio

El benzoato de sodio (E211) puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

5 ml de suspensión de oseltamivir contienen 2,5 mg de benzoato de sodio.

7,5 ml de suspensión de oseltamivir contiene 3,75 mg de benzoato de sodio.

10 ml de suspensión de oseltamivir contienen 5,0 mg de benzoato de sodio.

12,5 ml de suspensión de oseltamivir contiene 6,25 mg de benzoato de sodio.

Tamiflu contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis única (basado en una dosis máxima de 75 mg); esto es, esencialmente "exento de sodio".

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 días tras haber empezado a tener los síntomas de la gripe.

Dosis recomendadas

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

Para pacientes con un sistema inmune debilitado, el tratamiento continuará durante 10 días.

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.

La dosis recomendada depende del peso corporal del paciente. Debe utilizar la cantidad de Tamiflu que le haya recetado su médico. Se puede utilizar Tamiflu suspensión oral en personas que no puedan tragar las cápsulas. Ver las instrucciones más adelante para preparar y dar la dosis.

Adultos y adolescentes de 13 años o mayores

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

**Para pacientes con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.*

***Se pueden preparar 12,5 ml con una dosis de 5 ml más una dosis de 7,5 ml*

Niños de 1 a 12 años

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días
10 a 15 kg	5,0 ml dos veces al día	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 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 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** dos veces al día	12,5 ml** una vez al día

*Para niños con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

**12,5 ml se constituyen con una dosis de 5 ml más una dosis de 7,5 ml

Lactantes menores de 1 año (de 0 a 12 meses)

La administración de Tamiflu a niños menores de 1 año de edad para prevenir la gripe durante una pandemia se debe realizar en base al criterio médico después de considerar el beneficio potencial frente a cualquier riesgo potencial para el niño.

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 que requieran de 1 a 3 ml de la suspensión oral de Tamiflu.

Peso corporal	Tratamiento de la gripe: dosis durante 5 días	Tratamiento de la gripe (en pacientes inmunodeprimidos) : dosis durante 10 días*	Prevención de la gripe: dosis durante 10 días	Tamaño del dispensador a utilizar
3 kg	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml dos veces al día	1,5 ml una vez al día	3 ml
3,5 kg	1,8 ml dos veces al día	1,8 ml dos veces al día	1,8 ml una vez al día	3 ml
4 kg	2,0 ml dos veces al día	2,0 ml dos veces al día	2,0 ml una vez al día	3 ml
4,5 kg	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml dos veces al día	2,3 ml una vez al día	3 ml
5 kg	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml dos veces al día	2,5 ml una vez al día	3 ml
5,5 kg	2,8 ml dos veces al día	2,8 ml dos veces al día	2,8 ml una vez al día	3 ml
6 kg	3,0 ml dos veces al día	3,0 ml dos veces al día	3,0 ml una vez al día	3 ml
>6 a 7 kg	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml dos veces al día	3,5 ml una vez al día	10 ml
>7 a 8 kg	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml dos veces al día	4,0 ml una vez al día	10 ml
>8 a 9 kg	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml dos veces al día	4,5 ml una vez al día	10 ml
>9 a 10 kg	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml dos veces al día	5,0 ml una vez al día	10 ml

* Para pacientes con un sistema inmunitario débil, el tratamiento es de 10 días.

Si toma más Tamiflu del que debe

Deje de tomar Tamiflu y consulte de inmediato al médico o farmacéutico.

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

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

Si olvidó tomar Tamiflu.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tamiflu

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Desde la comercialización de oseltamivir, raramente se han comunicado los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones anafilácticas y anafilactoides: reacciones alérgicas graves, con hinchazón de cara y piel, sarpullido con picor, tensión arterial baja y dificultad para respirar.
- Trastornos hepáticos (hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática e ictericia): piel y blanco de los ojos amarillentos, cambio del color de las heces, cambios en el comportamiento.
- Edema angioneurótico: hinchazón grave repentina de la piel principalmente alrededor del área de la cabeza y cuello, incluyendo ojos y lengua, con dificultad para respirar.
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: reacción alérgica complicada con posible amenaza para la vida, grave inflamación de la parte externa y posiblemente interna de la piel, inicialmente con fiebre, dolor de garganta, y fatiga, sarpullido de piel, con formación de ampollas, descamación, y grandes áreas de la piel peladas, posible dificultad respiratoria y tensión arterial baja.
- Hemorragia gastrointestinal: hemorragia prolongada del intestino grueso o vómito de sangre
- Trastornos neuropsiquiátricos, según se describen abajo.

Si nota cualquiera de estos síntomas, consiga ayuda médica inmediatamente.

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

Efectos adversos raros pero graves: consiga ayuda médica inmediatamente

(Éstos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

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

Estos acontecimientos se comunicaron principalmente en niños y adolescentes y a menudo comenzaron de forma repentina y tuvieron una resolución rápida. En muy raras ocasiones estos acontecimientos tuvieron como resultado autolesión algunos con desenlace mortal. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos también 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 en el comportamiento descritos anteriormente.

Si nota cualquiera de estos síntomas, especialmente en los pacientes más jóvenes, consiga ayuda médica inmediatamente.

Adultos y adolescentes de 13 años en adelante

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Náuseas

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Bronquitis
- Calenturas
- Tos
- Mareo
- Fiebre
- Dolor
- Dolor en las extremidades
- Moqueo
- Dificultad para dormir
- Dolor de garganta
- Dolor de estómago
- Cansancio
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Infecciones de las vías respiratorias altas (inflamación de nariz, garganta y senos)
- Malestar de estómago
- Vómitos

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Reacciones alérgicas
- Nivel de consciencia alterado
- Convulsión
- Alteraciones del ritmo del corazón
- Alteraciones de la función del hígado de leves a graves
- Reacciones en la piel (inflamación de la piel, sarpullido enrojecido y con picor, piel escamosa)

Efectos adversos raros

(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

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

Niños de 1 a 12 años**Efectos adversos muy frecuentes**

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Tos
- Congestión nasal
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Conjuntivitis (ojos enrojecidos y lagrimeo o dolor en los ojos)
- Inflamación de los oídos y otros trastornos en los oídos
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Moqueo
- Dolor de estómago
- Sensación de plenitud en la parte superior del abdomen
- Molestia de estómago

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación de la piel
- Trastorno de la membrana timpánica (tímpano)

Lactantes de menos de 1 año

Los efectos adversos comunicados en niños de 0 a 12 meses de edad, son en su mayoría, similares a los efectos adversos comunicados en niños mayores (a partir de 1 año). Además, se han comunicado diarrea y dermatitis del pañal.

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Después de la reconstitución, la suspensión se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) durante 10 días.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tamiflu

- El principio activo es:
oseltamivir (6 mg/ml de oseltamivir tras la reconstitución).
- Los demás componentes son:
sorbitol (E420), citrato de sodio dihidrogenado (E331[a]), goma xantán (E415), benzoato de sodio (E211), sacarina sódica (E954), dióxido de titanio (E171) y aroma de tutti frutti (incluyendo maltodextrinas (maíz), propileno glicol, goma arábiga E414 y sustancias aromáticas idénticas a las naturales (principalmente de aromas de plátano, piña y melocotón). (ver sección 2 "Tamiflu contiene sorbitol, benzoato de sodio, y sodio").

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), 1 dispensador oral de plástico de 3 ml 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 la página sobre *Instrucciones para el usuario*.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 179639 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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

Instrucciones para el usuario

No lo use si el acondicionamiento está dañado, o si falta o está dañado alguno de los materiales suministrados.

- Contacte con su médico o farmacéutico si el dispensador falta o está dañado (p. ej., la marca de la dosis ya no se reconoce claramente o resulta difícil de manejar). Le aconsejarán sobre cómo continuar tomando su medicación.

Utilice y limpie el dispensador oral como se describe en estas instrucciones para evitar cualquier posible contaminación.

Lávese las manos antes y después de usar el producto.

Hay dos pasos para tomar la suspensión oral.

Paso 1 Preparar un nuevo frasco del medicamento

Es posible que su farmacéutico haya preparado el medicamento cuando recoja su receta. En caso contrario puede prepararlo usted mismo fácilmente. Vea el primer grupo de instrucciones. **Sólo necesita hacerlo una vez**, cuando empiece el tratamiento.

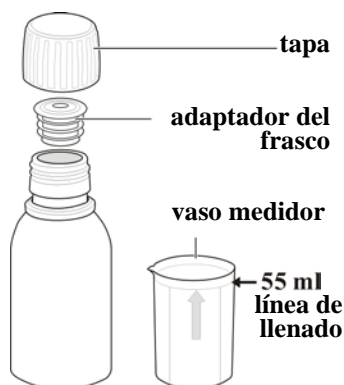
Paso 2 Medir y dar la dosis correcta

Agitar bien la suspensión y extraer la dosis recomendada adecuada con el dispensador. Ver el segundo grupo de instrucciones. Necesitará hacer esto cada vez que necesite tomar una dosis.

Paso 1: Preparar un nuevo frasco del medicamento

Necesitará:

- El frasco que contiene el polvo de Tamiflu (en el envase del medicamento), con la tapa del frasco unida
- Un vaso medidor de plástico (en el envase del medicamento)
- El adaptador de plástico del frasco (en el envase del medicamento)
- Agua



- **Golpear el frasco para desprender el polvo**

Golpear suavemente el frasco cerrado varias veces para desprender el polvo

- **Usar el vaso para medir 55 ml de agua**

El vaso medidor que viene en el envase tiene una línea marcada para mostrarle la cantidad exacta.

Llénelo de agua hasta el nivel indicado.

- **Añadir el agua, cerrar y agitar** Vierta toda el agua del vaso en el frasco, sobre el polvo. Debe utilizar siempre 55 ml de agua, independientemente de la dosis que necesite. Poner la tapa en el frasco. Agitar bien el frasco durante 15 segundos.
- **Presionar el adaptador**
Abrir el frasco y presionar bien el adaptador del frasco dentro del cuello del mismo.
- **Cerrar el frasco de nuevo**
Enroscar la tapa herméticamente en la parte superior del frasco, que ahora incluye el adaptador. Esto asegurará que el adaptador encaja en el frasco en la posición adecuada.

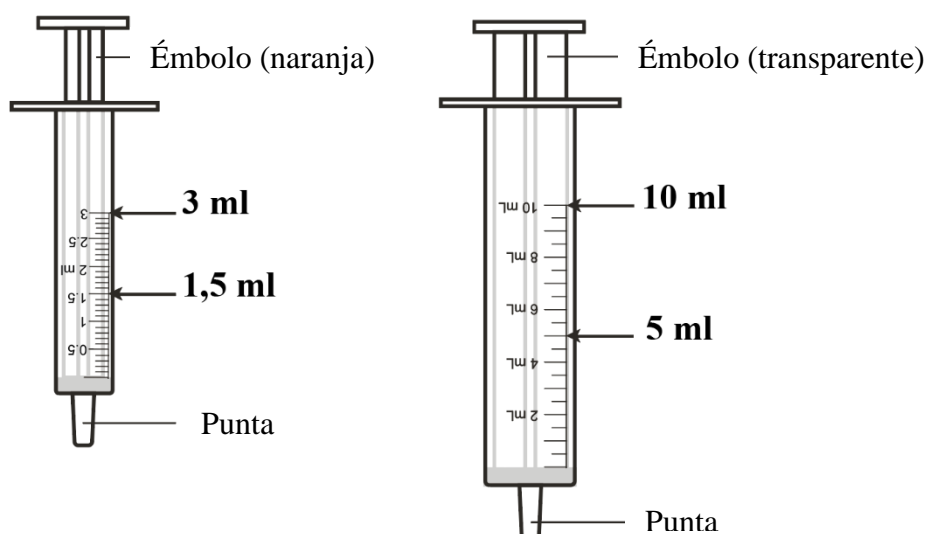
Ya tiene un frasco de Tamiflu suspensión oral preparado para medir y administrar una dosis. No necesitará prepararlo de nuevo hasta que no empiece un nuevo frasco.

Paso 2: Medir y dar la dosis correcta

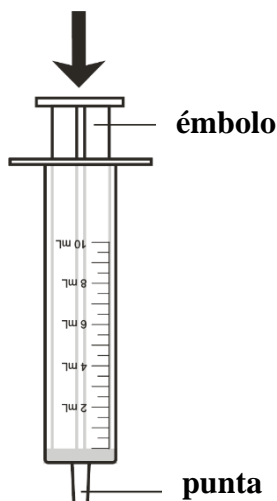
Necesitará:

- Un frasco suspensión oral de Tamiflu preparada
- Dependiendo de la dosis necesaria, necesitará un dispensador oral de 3 ml (émbolo naranja, 0,1 ml de graduación) o un dispensador oral de 10 ml (émbolo transparente, 0,5 ml de graduación) incluido en el envase.
- Para dosis de 1,0 ml a 3,0 ml, se debe utilizar el dispensador oral de 3 ml. Para dosis por encima de 3,0 ml hasta 10 ml, se debe utilizar el dispensador oral de 10 ml.

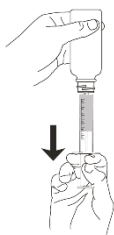
Use siempre el dispensador oral que se suministra en el envase para medir la dosis correcta. El dispensador oral es para varios usos.



- **Agitar el frasco**
Compruebe que el frasco está bien cerrado y después agite el frasco de Tamiflu suspensión oral. **Siempre agitar bien antes de usar.**
- **Preparar el dispensador oral**
Dependiendo de la dosis necesaria, utilizar el dispensador oral de 3 ml (émbolo naranja) o el dispensador oral de 10 ml (émbolo transparente) que vienen en el envase. **Pulsar** el émbolo completamente hasta abajo hacia la punta del dispensador.



- **Llenar el dispensador con la dosis correcta**
 Desenroscar el tapón del frasco.
 Empujar 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 para extraer el medicamento hacia el dispensador
 Pare en la marca de graduación correspondiente a la dosis que necesite.
 Girar de nuevo el conjunto poniéndolo del derecho.
 Retire el dispensador del frasco.

- **Introducir el medicamento directamente en la boca**
 Para evitar la asfixia/vómitos, asegúrese de que el cuerpo está en posición vertical, coloque el dispensador oral en la boca con la punta a lo largo de la mejilla, empuje lentamente el émbolo hasta el fondo y no inyecte con fuerza en la parte posterior de la garganta.
 Asegúrese que se ha tragado todo el medicamento.
 Tras tomar el medicamento, puede beber y comer algún alimento.

- **Cierre el frasco, mantener en lugar seguro**
 Poner la tapa de nuevo en el frasco. Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar el medicamento por debajo de 25 °C hasta un máximo de 10 días. Ver la sección 5. *Conservación de Tamiflu*, en este prospecto.

- **Limpie el dispensador**

Inmediatamente después de la administración, separar las partes del dispensador y lavar ambas partes del dispensador bajo el agua del grifo hasta eliminar todos los residuos. Si no dispone de agua corriente del grifo, enjuagar con agua limpia (p. ej., agua destilada).

No esterilice ni hierva el dispensador oral ni lo introduzca en agua hirviendo para evitar dañarlo.
Deje que el dispensador se seque al aire antes del próximo uso.
Para la conservación, mantener el dispensador seco y protegido de la luz solar.

No tire el dispensador oral, ya que debe ser utilizado varias veces. Solo después de su uso final, deseche el dispensador oral de acuerdo con la normativa local.