FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tamiflu®

Oseltamivir

1. DESCRIPCIÓN

1.1 *Grupo farmacoterapéutico*

Tamiflu es un antivírico.

Código ATC: J05AH02

1.2 *Forma farmacéutica*

Cápsulas de gelatina dura.

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

Polvo para suspensión oral.

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

1.3 *Vía de administración*

Oral.

1.4 *Declaración de esterilidad / radiactividad*

No procede.

1.5 *Composición cualitativa y cuantitativa*

Principio activo: fosfato de oseltamivir

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

Polvo para suspensión oral, que cuando se reconstituye con agua hasta alcanzar una concentración del 0,6% contiene 6 mg/ml de oseltamivir

Excipientes

Cápsula de 75 mg: Povidona K-30 croscarmelosa sódica, talco, estearilfumarato sódico, almidón de maízpregelatinizado, gelatina, óxido de hierro negro, dioxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, colorante FD & C azul N°2.

Suspensión oral de 6 mg/mL: Sorbitol, dioxido de titanio, benzoato sódico, goma xantán, citrato monosódico anhidro, sacarina sódica, esencia de tutti fruti.

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 *Indicaciones terapéuticas*

Tamiflu está indicado para el tratamiento de la gripe en adultos y niños a partir de 1 año de edad (*v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales, 2.4 Advertencias y precauciones y 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad*).
Tamiflu sólo está indicado en niños mayores de 6 meses de edad durante un brote pandémico de gripe
Tamiflu está indicado para la prevención (profilaxis) de la gripe en adultos y niños a partir de 1 año de edad.

2.2 *Posología y forma de administración*

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

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

Dosis habitual

Tratamiento de la gripe

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

Adultos y adolescentes

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

Niños

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

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

Peso corporal	*Dosis recomendada durante 5 días*	*Cantidad de suspensión oral*
≤ 15 kg	30 mg dos veces al día	*5,0 ml dos veces al día*
> 15 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día	*7,5ml dos veces al día*

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022

> 23 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día	*10,0 ml dos veces al dia*
> 40 kg	75 mg dos veces al día	*12,5 ml dos veces al dia*

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

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

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

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

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

Prevención de la gripe

Adultos y adolescentes

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

Niños a partir de 1 año de edad

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

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

Peso corporal	*Dosis recomendada durante 10 días*	*Cantidad de suspensión oral*
≤ 15 kg	30 mg una vez al día	*5,0 ml una vez al día*
> 15 kg a 23 kg	45 mg una vez al día	*7,5ml una vez al día*
> 23 kg a 40 kg	60 mg una vez al día	*10,0 ml una vez al dia*
> 40 kg	75 mg una vez al día	*12,5 ml una vez al dia*

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

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se ha estudiado la eficacia de Tamiflu en niños menores de 1 año (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). Según los pocos datos de farmacocinética disponibles, con una dosis de 3 mg/kg dos veces al día se alcanza una exposición plasmática al metabolito activo en la mayoría de los niños de 6-12 meses comparable a la clínicamente eficaz en niños mayores y en los adultos. No existen datos clínicos suficientes para una recomendación posológica en niños menores de 6 meses (v. 2.1 Indicaciones terapéuticas).

Uso en geriatría

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

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg dos veces al día, durante 5 días. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día, durante 5 días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de iniciar la diálisis si se presentan síntomas gripales en las 48 horas entre las sesiones de diálisis. Para mantener la concentración plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada sesión de hemodiálisis. En pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para el tratamiento una dosis de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciarse la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 5 días. (V. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.4 Advertencias y precauciones). La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados. Por consiguiente, no pueden realizarse recomendaciones posológicas para este grupo.

Prevención de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina >60 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina >30-60 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg una vez al día. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 30 mg cada dos días. A los pacientes en hemodiálisis periódica se les puede administrar una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu antes de iniciar la diálisis. Para mantener la concentración

plasmática en un nivel terapéutico, debe administrarse una dosis de 30 mg después de cada dos sesiones de hemodiálisis. En pacientes en diálisis peritoneal se recomienda para la prevención una dosis inicial de 30 mg de Tamiflu administrada antes de iniciarse la diálisis, seguida de nuevas dosis de 30 mg cada 7 días (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.4 Advertencias y precauciones). La farmacocinética del oseltamivir no se ha estudiado en pacientes con "enfermedad renal terminal" (es decir, con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min) no dializados. Por consiguiente, no pueden realizarse recomendaciones posológicas para este grupo.

Pacientes con Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). No se han estudiado la seguridad y la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes inmunodeprimidos

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

2.3 *Contraindicaciones*

Tamiflu está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fosfato de oseltamivir o a cualquier ingrediente del producto.

2.4 *Advertencias y precauciones*

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

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

Se vigilará estrechamente a los pacientes, sobre todo niños y adolescentes, para detectar si se presentan signos de comportamiento anormal.

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

En lo que respecta a los ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal, véase el apartado *2.2.1 Pautas posológicas especiales* (v. también *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022

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

2.4.2 Abuso y dependencia de fármacos

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

Se han llevado a cabo estudios de la fecundidad en la rata, sin que se haya observado ningún efecto sobre la fecundidad con ninguna de las dosis de oseltamivir estudiadas. V. *3.3.3 Trastornos de la fecundidad*.

2.5.2 Embarazo

Riesgos para el embrión o el feto en desarrollo y para la madre

En estudios de reproducción animal en ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratógeno. La exposición fetal al fármaco en las ratas y los conejos fue del 15-20% de la exposición en las progenitoras.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos sobre el uso del oseltamivir en mujeres embarazadas; sin embargo, existen datos obtenidos en la postcomercialización y en estudios de observación que muestran el beneficio de la actual pauta posológica en esta población de pacientes. Los resultados de análisis farmacocinéticos indican una menor exposición al metabolito activo, si bien no se recomienda ajustar la dosis en las mujeres embarazadas tanto en el tratamiento como en la prevención de la gripe (v. *3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*). Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas expuestas al oseltamivir (más de 1000 desenlaces con exposición durante el primer trimestre) obtenidos de informes poscomercialización y estudios observacionales, junto con los obtenidos en los estudios en animales (v. *3.3 Datos no clínicos sobre seguridad*), no han evidenciado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en el embarazo o el desarrollo embriofetal o posnatal. Las mujeres embarazadas pueden recibir Tamiflu, teniendo en cuenta la información disponible sobre la seguridad y los beneficios, la patogenicidad de la cepa del virus de la gripe circulante y las afecciones subyacentes que puedan padecer.

Parto

No se ha determinado la seguridad de oseltamivir durante el parto.

2.5.3 Lactancia

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

2.5.4 Uso en pediatría

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

2.5.5 Uso en geriatría

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

2.5.6 Insuficiencia renal

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

2.5.7 Insuficiencia hepática

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

2.6 *Reacciones adversas*

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Tamiflu se basa en los datos obtenidos en estudios clínicos en más de 2.646 adultos/adolescentes y 859 niños que recibieron Tamiflu para el tratamiento de la gripe y en más de 1.943 adultos/adolescentes y 148 niños que lo recibieron como prevención de la gripe. En los estudios de tratamiento en adultos/adolescentes, las reacciones adversas (RA) notificadas con más frecuencia fueron náuseas, vómitos y cefalea. La mayoría de estas RA se notificaron en una única ocasión, se produjeron en el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En los estudios de prevención en adultos/adolescentes, las RA notificadas con más frecuencia fueron náuseas, vómitos, cefalea y dolor. En los niños, la RA más frecuentemente descrita fueron vómitos. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones no condujeron a la retirada de Tamiflu.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas al medicamento registradas en ensayos clínicos se enumeran según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa al medicamento (tabla 1) se basa en la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes

La tabla 1 recoge las RA en los estudios de tratamiento y prevención en adultos/adolescentes que se produjeron con mayor frecuencia (≥ 1%) con la dosis recomendada (75 mg dos veces al día, durante 5 días, para el tratamiento y 75 mg una vez al día, hasta 6 semanas, para la prevención) de Tamiflu que con placebo.

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

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

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas en ≥1% de los pacientes adultos y adolescentes que recibieron oseltamivir para el tratamiento o la prevención de la gripe en estudios clínicos (diferencia con placebo ≥1%)

Clase de órganos y sistemas **Reacción adversa**	**Estudios del tratamiento**	**Prevención**	**Categoría de frecuencia[a]**
	Oseltamivir (75 mg 2 v/d) ***N*** **= 2.646**	**Oseltamivir (75 mg 1 v/d)** ***N*** **= 1.943**	
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	10%	8%	Muy frecuente
Vómitos	8%	2%	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	2%	17%	Muy frecuente
Trastornos generales			
Dolor	<1%	4%	Frecuente

[a] La categoría de frecuencia se refiere solo al grupo del oseltamivir.

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

- *Trastornos gastrointestinales (Tamiflu frente a placebo):*

-Tratamiento: diarrea (6% frente a 7%), dolor abdominal (incl. dolor epigástrico, 2% frente a 3%)
- Prevención: diarrea (3% frente a 4%), dolor epigástrico (2% frente a 2%), dispepsia (1% frente a 1%)

- *Infecciones e infestaciones (Tamiflu frente a placebo):*
  - Tratamiento: bronquitis (3% frente a 4%), sinusitis (1% frente a 1%), herpes simple (1% frente a 1%)
  - Prevención: nasofaringitis (4% frente a 4%), infecciones de las vías respiratorias altas (3% frente a 3%), gripe (2% frente a 3%)

- *Trastornos generales (Tamiflu frente a placebo):*
  - Tratamiento: mareos (incl. vértigo, 2% frente a 3%)
  - Prevención: fatiga (7% frente a 7%), pirexia (2% frente a 2%), enfermedad de tipo gripal (1% frente a 2%), mareos (1% frente a 1%), dolor en una extremidad (1% frente a < 1%)

- *Trastornos neurológicos y del sistema nervioso (Tamiflu frente a placebo):*
  - Tratamiento: insomnio (1% frente a < 1%)
  - Prevención: insomnio (1% frente a < 1%)

- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Tamiflu frente a placebo):*
  - Tratamiento: tos (2% frente a 2%), congestión nasal (1% frente a 1%)
  - Prevención: congestión nasal (7% frente a 7%), dolor de garganta (5% frente a 5%), tos (5% frente a 6%), rinorrea (1% frente a 1%)

- *Trastornos musculosqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos (Tamiflu frente a placebo):*
  - Prevención: dolor de espalda (2% frente a 3%), artralgia (1% frente a 2%), mialgia (1% frente a 1%)

- *Trastornos del aparato reproductor y mamarios (Tamiflu frente a placebo):*
- Prevención: dismenorrea (3% frente a < 3%)

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

En los estudios clínicos de tratamiento de la gripe con oseltamivir participaron en total 1.481 niños (incluyendo niños sanos de 1-12 años y asmáticos de 6-12 años). A 859 niños se les administró la suspensión de oseltamivir como tratamiento.

La reacción adversa observada en ≥ 1% de los niños de 1-12 años que recibieron oseltamivir en los estudios clínicos como tratamiento de la gripe contraída de manera natural (n = 859) y cuya incidencia es al menos un 1% mayor con Tamiflu que con placebo (n = 622) fueron los vómitos (16% con oseltamivir frente a 8% con placebo). Entre los 148 niños que recibieron la dosis recomendada de Tamiflu una vez al día en un estudio de prevención postexposición en hogares (n = 99), así como en un estudio aparte de prevención pediátrica de 6 semanas (n = 49), los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente (8% con oseltamivir frente a 2% en el grupo sin prevención). Tamiflu se

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022

toleró bien en estos estudios; los acontecimientos adversos registrados concordaban con los observados anteriormente en estudios de tratamiento pediátrico.

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

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

A continuación se señalan otros acontecimientos adversos notificados en estudios de tratamiento pediátrico que anteriormente cumplían los criterios para ser presentados más arriba, pero que en bases de datos mayores no satisfacían los criterios para ser incluidos en los apartados anteriores:

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

Datos observacionales en niños menores de 1 año

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

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

Tratamiento y prevención de la gripe en pacientes geriátricos

No se registraron diferencias clínicamente importantes en el perfil de seguridad entre los 942 ancianos, de 65 años y mayores, que tomaron Tamiflu o placebo y la población de menor edad (menores de 65 años).

Tratamiento y prevención de la gripe en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de la prevención de 12 semanas de duración realizado en 475 sujetos inmunodeprimidos, entre los que había 18 niños de 1-12 años, el perfil de seguridad en los 238 sujetos que recibieron Tamiflu fue equiparable al observado previamente en los ensayos clínicos de la profilaxis con Tamiflu.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso de Tamiflu desde la comercialización. Dado que estos eventos son notificados voluntariamente y proceden de una población de tamaño indeterminado, no es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Tamiflu.

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

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

Trastornos psiquiátricos/Trastornos del sistema nervioso: Durante la administración de Tamiflu a pacientes con gripe, niños y adolescentes predominantemente, se han descrito convulsiones y delirio (con síntomas como nivel de consciencia alterado, confusión, comportamiento anómalo, ideas delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas). En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. Se desconoce la contribución de Tamiflu a estos fenómenos. Tales episodios neuropsiquiátricos se han descrito también en pacientes con gripe que no tomaban Tamiflu.

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

Alteraciones analíticas

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

2.7 Sobredosis

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

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

2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

El fosfato de oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo por acción de esterasas, predominantemente hepáticas. Los estudios publicados no contienen muchas descripciones de interacciones farmacológicas debidas a competición por las esterasas. La reducida unión del oseltamivir y su metabolito activo a las proteínas indica que no son probables las interacciones por desplazamiento farmacológico.

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

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

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

La coadministración de amoxicilina no modifica las concentraciones plasmáticas de ninguno de ambos fármacos, lo cual indica que no compiten apenas por la vía de secreción aniónica. La administración concomitante de paracetamol no altera la concentración plasmática de oseltamivir, de su metabolito activo o del paracetamol. No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el oseltamivir o su metabolito

principal cuando Tamiflu se administra con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio y carbonatos de calcio), warfarina, rimantadina o amantadina.

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

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 *Propiedades farmacodinámicas*

3.1.1 Mecanismo de acción

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

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

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

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

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

Estudios clínicos de gripe contraída de manera natural

En los ensayos clínicos de fase III realizados en la temporada de gripe 1997-1998 del hemisferio norte, se trató a pacientes con Tamiflu hasta 40 horas después de notificada la instauración de síntomas gripales. En estos estudios, el 97% de los pacientes estaban infectados por el virus gripal A, y el 3%, por el virus gripal B. El tratamiento con Tamiflu acortó significativamente en 32 horas la duración de los signos y síntomas gripales clínicamente importantes. En los pacientes con gripe confirmada, la intensidad de los

signos y síntomas disminuyó también con Tamiflu en un 38% en comparación con placebo. Además, la incidencia de complicaciones asociadas a la gripe que requieren tratamiento antibiótico disminuyó con Tamiflu aproximadamente un 50% en los adultos jóvenes y por lo demás sanos. Estas complicaciones consistían en bronquitis, neumonía, sinusitis y otitis media. En estos estudios clínicos de fase III hubo signos claros de eficacia en las variables de valoración secundarias relacionadas con la actividad antivírica, toda vez que se observó un descenso tanto de la duración de la eliminación del virus como del ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) de los títulos víricos.

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

Tratamiento de la gripe en niños

Se realizó un estudio de doble ciego de Tamiflu controlado con placebo en niños de 1-12 años (media: 5,3 años) con fiebre (>100°F/ 37,8°C) y un síntoma respiratorio (tos o coriza) cuando el virus de la gripe estaba ya diseminado entre la población general. En este estudio, el 67% de los pacientes infectados eran portadores del virus gripal A, y el 33%, del virus gripal B. En comparación con placebo, el tratamiento con Tamiflu en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas redujo significativamente la duración de la enfermedad en 35,8 horas. Se definió la duración de la enfermedad como el tiempo transcurrido hasta la remisión de la tos, y de la congestión nasal, la resolución de la fiebre y la normalización del estado de salud y la vida cotidiana. La proporción de pacientes que sufrieron otitis media aguda disminuyó en un 40% entre los niños tratados con Tamiflu en comparación con placebo. En los niños tratados con Tamiflu se normalizaron el estado de salud y la vida diaria casi 2 días antes que en los del grupo de placebo.

Se realizó un segundo estudio en 334 niños asmáticos de 6 a 12 años de edad, de los cuales el 53,6% presentaban gripe. En el grupo tratado con oseltamivir, la mediana de la duración de la enfermedad no disminuyó significativamente. En el día 6 (último día de tratamiento), el FEV_1 había aumentado en un 10,8% en el grupo tratado con oseltamivir, frente a un 4,7% en el grupo de placebo ($p = 0,0148$).

Tratamiento de la gripe en adultos inmunodeprimidos

Un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble, para evaluar la seguridad y caracterizar los efectos del oseltamivir en el desarrollo de virus de la gripe resistentes (análisis principal) en pacientes adultos inmunodeprimidos con infección gripal, incluyó a 151 pacientes evaluables en cuanto a la eficacia del oseltamivir (análisis secundario, sin potencia estadística). El estudio incluyó a pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes receptores de trasplantes de hemocitoblastos, pacientes con infección por el VIH y una cifra de linfocitos CD4+ <500 células/mm^3, pacientes que recibían tratamiento inmunodepresor sistémico y pacientes con neoplasias malignas hemáticas. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento, en un plazo de 96 horas desde el inicio de los síntomas, con una dosis convencional (73 pacientes) o una dosis doble (78 pacientes) de oseltamivir, durante 10 días.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas fue similar en el grupo de la dosis convencional (103 horas [IC 90%: 75,4; 110,0]) y en el grupo de la dosis doble (104 horas [IC 90%: 65,8; 131,0]). La proporción de pacientes con infecciones secundarias en el grupo de la dosis convencional y el grupo de la dosis doble fue comparable (8,2% frente al 5,1%).

Estudios de prevención de la gripe

Prevención de la gripe en adultos y adolescentes

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

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

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

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

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

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

Prevención de la gripe en los niños

La eficacia de Tamiflu para prevenir la gripe natural se ha demostrado en un estudio de prevención postexposición en hogares en el que participaron niños de 1 a 12 años como casos índice y como contactos familiares. La variable principal de la eficacia de este estudio fue la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio. En este estudio, la administración a niños que no presentaban eliminación basal del virus de una dosis diaria de 30-75 mg de Tamiflu en suspensión oral durante 10 días redujo la incidencia de la gripe clínica confirmada en laboratorio del 21% (15/70) en el grupo sin prevención al 4% (2/47) en el grupo con prevención.

Prevención de la gripe en pacientes inmunodeprimidos

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

Resistencia vírica

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa vírica

Tratamiento de la gripe

Estudios clínicos: El riesgo de que aparezcan virus de la gripe con una sensibilidad reducida o resistentes al oseltamivir se ha estudiado en ensayos clínicos patrocinados por Roche. Los pacientes portadores de virus resistentes al oseltamivir por lo general lo fueron transitoriamente, tuvieron una depuración vírica normal y no presentaron ningún empeoramiento de los síntomas subyacentes. En algunos pacientes pediátricos, se detectaron virus resistentes al oseltamivir durante un periodo prolongado, en comparación con los pacientes portadores de virus sensibles al oseltamivir; no obstante, estos pacientes no mostraron una prolongación de los síntomas gripales.

Se observó una mayor incidencia global de resistencia al oseltamivir en pacientes adultos inmunodeprimidos, tratados con la dosis convencional o la dosis doble de oseltamivir durante 10 días (14,9% [10/67] en el grupo de la dosis convencional y 2,8% [2/71] en el grupo de la dosis doble), en comparación con los datos de estudios con pacientes adultos por lo demás sanos tratados con oseltamivir. La mayoría de los pacientes que desarrollaron resistencia eran receptores de trasplantes (8/10 pacientes en el grupo de la dosis convencional y 2/2 pacientes en el grupo de la dosis doble). La mayoría de los pacientes con virus resistentes al oseltamivir contrajeron la gripe por virus de tipo A y presentaron una liberación prolongada del virus.

Incidencia de resistencia al oseltamivir en estudios clínicos

Pacientes	Pacientes con mutaciones de resistencia (%)	
	Fenotipado*	**Genotipado y fenotipado***
Adultos y adolescentes	21/2.377 (0,88%)	27/2.391 (1,12%)
Niños (1-12 años)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

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

Profilaxis de la gripe

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

Datos clínicos y de farmacovigilancia: Se han detectado mutaciones espontáneas asociadas con una reducción de la sensibilidad *in vitro* al oseltamivir en virus de la gripe A y B aislados en pacientes no expuestos al oseltamivir. Por ejemplo, en el año 2008 se detectó la sustitución H275Y asociada con resistencia al oseltamivir en > 99 % de las cepas de virus H1N1 2008 circulantes en Europa, mientras que el virus H1N1 2009 ("gripe porcina") fue casi uniformemente sensible al oseltamivir. También se han aislado cepas resistentes en pacientes inmunocompetentes y en pacientes inmunodeprimidos tratados con oseltamivir. La sensibilidad al oseltamivir y la prevalencia de tales virus parecen variar estacional y geográficamente. Resistencia al oseltamivir también se ha descrito en pacientes con gripe H1N1 pandémica en relación con regímenes tanto terapéuticos como profilácticos.

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

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

3.2 *Propiedades farmacocinéticas*

3.2.1 Absorción

El oseltamivir se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras la administración oral de fosfato de oseltamivir, y se convierte en su metabolito activo principalmente por acción de las esterasas hepáticas. Las concentraciones plasmáticas de metabolito activo son ya

detectables en el espacio de 30 minutos, alcanzan sus valores máximos a las 2-3 horas de la administración y superan ampliamente (> 20 veces) las concentraciones plasmáticas del profármaco. Al menos el 75 % de una dosis oral alcanza la circulación general en forma de metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y el metabolito activo son proporcionales a la dosis y no varían cuando Tamiflu se administra simultáneamente con alimentos (v. 2.2 Posología y forma de administración).

3.2.2 Distribución

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

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

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

3.2.3 Metabolismo

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

3.2.4 Eliminación

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

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

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

Niños ≥ 1 año

Se ha estudiado la farmacocinética de Tamiflu en ensayos farmacocinéticos con dosis únicas en niños de 1-16 años. La farmacocinética de dosis múltiples se ha estudiado en un

pequeño número de niños de 3-12 años que participaron en un ensayo clínico. El aclaramiento del metabolito activo, corregido en función del peso corporal, fue más rápido en los niños pequeños que en los adultos, lo que se tradujo en una menor exposición en estos niños para una dosis dada en mg/kg. Dosis de 2 mg/kg y dosis unitarias de 30 mg y 45 mg administradas a niños en las categorías adecuadas según la recomendación del apartado 2.2 se tradujeron en una exposición al carboxilato de oseltamivir comparable a la observada en adultos que habían recibido una dosis única de 75 mg (en cápsula; aproximadamente equivalente a 1 mg/kg). La farmacocinética del oseltamivir en los niños mayores de 12 años es similar a la observada en los adultos.

Niños menores de 1 año

Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad de Tamiflu en 2 ensayos sin enmascaramiento que incluyeron a niños menores de 1 año infectados por el virus de la gripe (n = 124). El aclaramiento del metabolito activo, corregido en función del peso corporal, disminuye a edades inferiores a 1 año. La exposición al metabolito también es más variable en los lactantes de menor edad. Los datos disponibles indican que la exposición tras administrar una dosis de 3 mg/kg en niños de 0-12 meses se traduce en exposiciones al profármaco y al metabolito que previsiblemente son eficaces, con un perfil de seguridad comparable al observado en niños de más edad y en adultos que recibieron la dosis aprobada. Los eventos adversos notificados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad observado en niños de más edad.

Población geriátrica

La exposición al metabolito activo en situación de equilibrio fue un 25-35% mayor en los ancianos (65-78 años) que en adultos jóvenes tratados con dosis comparables de Tamiflu. Los valores de la semivida en los ancianos fueron similares a los observados en adultos jóvenes. Teniendo en cuenta los datos sobre la exposición al fármaco y la tolerabilidad, no es preciso ajustar la dosis de Tamiflu para el tratamiento o la prevención de la gripe en los ancianos (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales*).

Insuficiencia renal

La administración a pacientes con insuficiencia renal de diverso grado de 100 mg de Tamiflu dos veces al día, durante 5 días, puso de manifiesto que la exposición al metabolito activo es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para obtener información sobre la posología, véase el apartado *2.2.1 Pautas posológicas especiales*.

Insuficiencia hepática

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

Mujeres embarazadas

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

Pacientes inmunodeprimidos

El análisis farmacocinético poblacional indica que el tratamiento con oseltamivir de pacientes adultos inmunodeprimidos (tal como se describe en el apartado *2.2. Posología y forma de administración*) da lugar a una exposición aumentada (de hasta un 50%) al metabolito activo en comparación con los pacientes adultos no inmunodeprimidos. Sin embargo, debido al amplio margen de seguridad del metabolito activo, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos inmunodeprimidos.

3.3 *Datos no clínicos sobre seguridad*

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

3.3.1 Carcinogenicidad

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

3.3.2 Genotoxicidad

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

3.3.3 Trastornos de la fertilidad

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

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

Estudios de teratología se han realizado en ratas y conejos con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se ha observado ningún efecto en el desarrollo embriofetal. En estudios prenatales y posnatales en ratas, una dosis de 1.500 mg/kg/día prolongaba el parto; el margen de seguridad entre la exposición humana y la dosis más alta sin efectos (500 mg/kg/día) en las ratas es de 480 veces para el oseltamivir y de 44 veces para el metabolito activo. Comparada con la exposición de las madres, la exposición fetal al fármaco en las ratas y los conejos fue del 15-20%.

3.3.5 Otros efectos

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

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

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Cápsulas:

No conservar a una temperatura superior a 30 °C

Polvo para suspensión oral: No conservar auna tempertura superior a 30ºC.

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

Tamiflu no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Tamiflu fabricado comercialmente para suspensión oral (6 mg/ml) es el producto preferido para los pacientes pediátricos y adultos que tienen dificultad para deglutir las cápsulas o a los que se deben administrar dosis menores. Cuando no se dispone de Tamiflu para suspensión oral, el farmacéutico puede elaborar una suspensión (6 mg/ml) a partir de las cápsulas de Tamiflu.

Si no se dispusiera de la suspensión oral de Tamiflu fabricada comercialmente ni de la suspensión preparada en la farmacia, se puede preparar en el hogar la suspensión de Tamiflu a partir de las cápsulas de Tamiflu (v. Preparación domiciliaria urgente de una suspensión oral a partir de las cápsulas de Tamiflu).

Para la administración de la suspensión preparada en la farmacia, se deben pedir en la farmacia jeringas con el volumen y la graduación pertinentes. Cuando no se disponga de las presentaciones en cápsulas adecuadas para administrar la dosis necesaria, se pueden

solicitar al profesional sanitario (por ejemplo, un farmacéutico) las instrucciones para la preparación domiciliaria, así como jeringas con el volumen y la graduación pertinentes.

Preparación del polvo de Tamiflu para suspensión oral (6 mg/ml)

Es recomendable que el farmacéutico prepare la suspensión oral de Tamiflu antes de dispensarla al paciente (v. *2.2 Posología y forma de administración*).

1. Golpetee el frasco para descompactar el polvo.
2. Mida 55 ml de agua. Use la medida dosificadora (cuando se suministre) y llénela hasta el nivel indicado.
3. Añada al frasco los 55 ml de agua para la reconstitución, ciérrelo y agítelo bien durante 15 segundos.
4. Retire el cierre a prueba de niños e inserte el adaptador en el cuello del frasco.
5. Coloque de nuevo el cierre a prueba de niños de manera que el frasco quede herméticamente cerrado. De este modo, el adaptador del frasco quedará bien ajustado y los niños no podrán abrirlo.

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

Elaboración alternativa de una suspensión oral a partir de cápsulas de Tamiflu (concentración final de 6 mg/ml)

Preparación de la suspensión en la farmacia (6 mg/ml)

Este procedimiento describe la preparación de una suspensión de 6 mg/ml con medicación suficiente para un ciclo de tratamiento de 5 días para el paciente.

El farmacéutico puede elaborar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de Tamiflu de 30 mg, 45 mg o 75 mg usando agua que contenga benzoato de sodio al 0,05% (m/v) añadido como conservante.

En primer lugar, se calcula el volumen total necesario que debe prepararse y dispensarse a cada paciente. El volumen total necesario se determina según el peso del paciente, conforme a las recomendaciones de la siguiente tabla:

Volumen de la suspensión elaborada en la farmacia (6 mg/ml) necesario para un ciclo de 5 días según el peso del paciente

Peso corporal (kg)	**Volumen total que debe prepararse (ml)**
hasta 5 kg	25 ml
de >5 a <6 kg	30 ml
de >6 a 15 kg	50 ml

>15 a 23 kg	75 ml
>23 a 40 kg	100 ml
>40 kg	125 ml

En segundo lugar, se determina el número de cápsulas y la cantidad de vehículo (agua con benzoato de sodio al 0,05% (m/v) añadido como conservante) que se necesita para obtener el volumen total (calculado según las indicaciones de la tabla anterior): 25 ml, 30 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml o 125 ml), de la suspensión elaborada en la farmacia (6 mg/ml), tal como se muestra en la siguiente tabla:

Número de cápsulas y cantidad de vehículo necesarios para preparar el volumen total de la suspensión elaborada en la farmacia (6 mg/ml)

Volumen total de la suspensión que debe prepararse	**Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)**			**Volumen de vehículo necesario**
	75 mg	**45 mg**	**30 mg**	
25 ml	2 cápsulas (150 mg)	Utilícense cápsulas de una dosis alternativa*	5 cápsulas (150 mg)	24,5 ml
30 ml	Utilícense cápsulas de una dosis alternativa*	4 cápsulas (180 mg)	6 cápsulas (180 mg)	29,5 ml
50 ml	4 cápsulas (300 mg)	Utilícense cápsulas de una dosis alternativa*	10 cápsulas (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Úsese una dosis farmacéutica en cápsulas alternativa*	8 cápsulas (360 mg)	12 cápsulas (360 mg)	59 ml
75 ml	6 cápsulas (450 mg)	10 cápsulas (450 mg)	15 cápsulas (450 mg)	74 ml
90 ml	Úsese una dosis farmacéutica en cápsulas alternativa*	12 cápsulas (540 mg)	18 cápsulas (540 mg)	89 ml

Volumen total de la suspensión que debe prepararse	Número de cápsulas de Tamiflu necesarias (mg de oseltamivir)			Volumen de vehículo necesario
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 cápsulas (600 mg)	Utilícense cápsulas de una dosis alternativa*	20 cápsulas (600 mg)	98,5 ml
120 ml	Úsese una dosis farmacéutica en cápsulas alternativa*	16 cápsulas (720 mg)	Utilícense cápsulas de una dosis alternativa*	118,5 ml
125 ml	10 cápsulas (750 mg)	Utilícense cápsulas de una dosis farmacéutica alternativa*	25 cápsulas (750 mg)	123,5 ml

* No puede usarse un número entero de cápsulas para conseguir la concentración necesaria; utilícense, por consiguiente, cápsulas de una dosis alternativa.

En tercer lugar, siga el procedimiento que se indica a continuación para elaborar la suspensión (6 mg/ml) a partir de las cápsulas de Tamiflu:

1. Vierta el contenido de la cantidad determinada de cápsulas de Tamiflu en el frasco y añada la cantidad correspondiente de solución de benzoato de sodio (v. tabla anterior).
2. Cierre el frasco con el tapón y agite durante 2 minutos.
3. Pegue una etiqueta en el frasco con el siguiente texto: «Agítese suavemente antes de usar».
4. Indique al padre o a la persona que atiende al paciente que elimine la solución restante después de que el paciente haya concluido todo el ciclo de tratamiento.
5. Coloque una etiqueta con la fecha de caducidad conforme a las condiciones de conservación (v. más adelante).

Conservación de la suspensión preparada en la farmacia (6 mg/ml)

Condiciones de conservación a temperatura ambiente: Es estable durante 3 semanas (21 días) cuando se conserva a temperatura ambiente («no conservar a una temperatura superior a 25 ºC»).

Condiciones de conservación en refrigerador: Estable durante 6 semanas cuando se conserva a 2-8 °C.

Coloque en el frasco una etiqueta de la farmacia que incluya el nombre del paciente, las instrucciones de administración, la fecha de caducidad, el nombre del fármaco y cualquier otra información necesaria conforme a las normas de farmacia locales.

Administración de la suspensión preparada en la farmacia (6 mg/ml)

Consúltense las instrucciones de administración adecuadas en el apartado *2.2 Posología y forma de administración*.

La persona que atiende al paciente debe mezclar la dosis adecuada con la misma cantidad de algún líquido dulce, como agua azucarada, sirope de chocolate o de cereza, o coberturas para postres (como caramelo o salsa de caramelo con chocolate) para enmascarar el gusto amargo.

La suspensión debe dispensarse con una jeringa para uso oral graduada, a fin de medir pequeñas cantidades de suspensión.

Preparación domiciliaria urgente de una suspensión oral a partir de las cápsulas de Tamiflu

Si no se dispusiera de la suspensión oral de Tamiflu fabricada comercialmente (6 mg/ml) ni de la suspensión preparada en la farmacia, se puede preparar en el hogar la suspensión de Tamiflu si se cuenta con las indicaciones del profesional sanitario.

Cuando se disponga de las formulaciones en cápsulas adecuadas para administrar la dosis necesaria (75 mg, 45 mg y 30 mg), la dosis se administra abriendo la cápsula y mezclando su contenido con no más de una cucharilla de café de un producto edulcorante adecuado (por ejemplo: sirope de chocolate, sirope de cereza, agua azucarada, coberturas para postres). Se debe agitar la mezcla y administrarla en su totalidad al paciente.

La mezcla debe tomarse inmediatamente después de su preparación.

Cuando solo se disponga de cápsulas de 75 mg y se necesite administrar dosis de 30 mg o de 45 mg, así como en el caso de niños más pequeños y lactantes que puedan necesitar una dosis de Tamiflu <30 mg, la preparación domiciliaria de la suspensión de Tamiflu consta de pasos adicionales. Se pueden solicitar al profesional sanitario (por ejemplo, el farmacéutico) las instrucciones para la preparación domiciliaria, así como jeringas con el volumen y la graduación pertinentes.

Consúltense en el apartado *2.2 Posología y forma de administración* las instrucciones posológicas pertinentes.

Incompatibilidades

No procede.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

El producto medicinal que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Instrucciones de uso

Instrucciones para el Usuario

Hay dos etapas para tomar la suspensión oral de Tamiflu.

Etapa 1: Preparar un nuevo frasco del medicamento

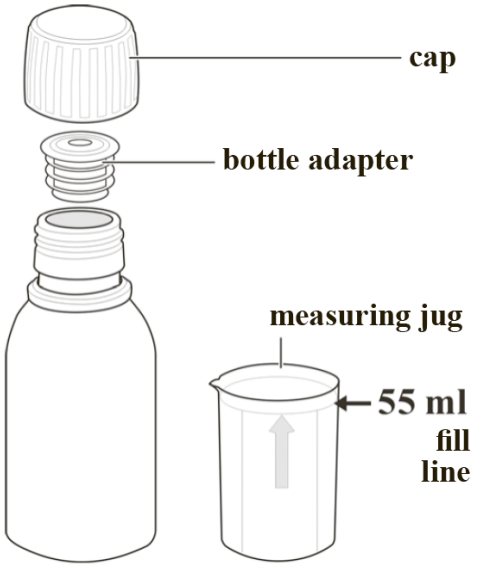
Es posible que su farmacéutico haya preparado el medicamento cuando usted vaya a que le despache su receta. En caso contrario, puede prepararlo usted mismo fácilmente. Vea la primera serie de instrucciones. **Solo necesita hacer esto una vez**, cuando empiece el tratamiento.

Etapa 2: Medir y administrar la dosis correcta

Agite bien la suspensión y extraiga la dosis recomendada adecuada con el dispensador. Vea la segunda serie de instrucciones. Tendrá que hacer esto cada vez que necesite tomar una dosis.

Etapa 1: Preparar un nuevo frasco del medicamento

Necesitará:
- El frasco, que contiene el polvo de Tamiflu (en el envase del medicamento)
- El tapón del frasco (en el envase del medicamento)
- Un vaso medidor de plástico (en el envase del medicamento)
- El adaptador de plástico para el frasco (en el envase del medicamento)
- Agua



De arriba abajo: cap; bottle adapter; measuring jug; fill line.

De arriba abajo: tapón; adaptador para el frasco; vaso medidor; línea de llenado

● **Golpee el frasco para desapelmazar el polvo**

Golpee suavemente el frasco cerrado, varias veces, para desapelmazar el polvo.

● **Use el vaso para medir 55 ml de agua**

El vaso medidor incluido en el envase tiene una línea marcada para mostrarle la cantidad exacta.

Llénelo de agua hasta el nivel indicado.

● **Añada toda el agua, cierre y agite**

Vierta toda el agua del vaso en el frasco, sobre el polvo.

Use siempre 55 ml de agua, independientemente de la dosis que necesite.

Vuelva a poner el tapón en el frasco. Agite bien el frasco durante 15 segundos.

● **Presione en el adaptador**

Abra el frasco y presione bien en el adaptador, introduciéndolo en el cuello del frasco.

● **Cierre de nuevo el frasco**

Enrosque firmemente el tapón en la parte superior del frasco, que ahora incluye el adaptador.

Así se consigue que el adaptador encaje en el frasco en la posición correcta.

Ahora dispone usted de un frasco de suspensión oral de Tamiflu preparado para medir y administrar una dosis. No tendrá que prepararlo de nuevo, a no ser que empiece un nuevo frasco.

Etapa 2: Medir y administrar la dosis correcta

Necesitará:

● **Un frasco de la suspensión oral de Tamiflu preparada.**

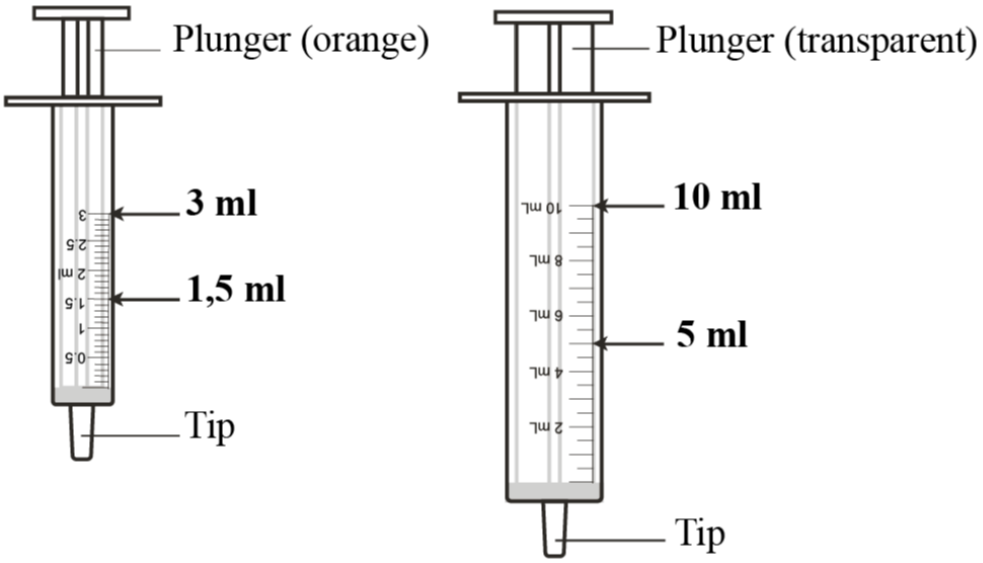
● **Dependiendo de la dosis que precise, necesitará el dispensador oral de 3 ml (émbolo naranja, graduación de 0,1 ml) o el dispensador oral de 10 ml (émbolo transparente, graduación de 0,5 ml) incluidos en el envase del medicamento**.

● Para las dosis de 1,0-3,0 ml, se debe usar el dispensador oral de 3 ml.

● Para las dosis entre más de 3,0 ml y 10 ml, se debe usar el dispensador oral de 10 ml.

Use siempre el dispensador oral que se suministra con el medicamento para medir la dosis correcta.

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022



De arriba abajo: Plunger (orange)/(transparent); Tip

De arriba abajo: Émbolo (naranja); Émbolo (transparente); Punta

● **Agite el frasco**

Compruebe que el frasco está bien cerrado y después agite el frasco de la suspensión oral de Tamiflu.

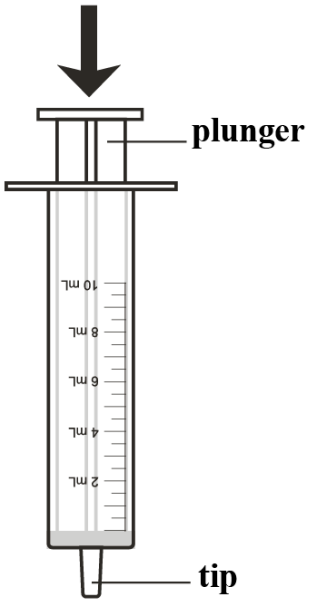
Agitar siempre bien antes de usar.

● **Prepare el dispensador oral**

Dependiendo de la dosis necesaria, use el dispensador oral de 3 ml (émbolo naranja) o el dispensador oral de 10 ml (émbolo transparente) incluidos en el envase.

Empuje el émbolo completamente hasta abajo, hacia la punta del dispensador.

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022

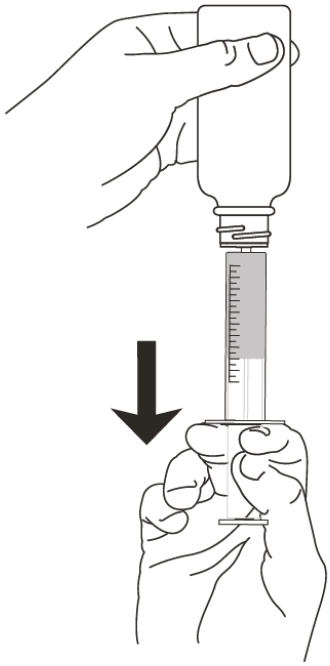


De arriba abajo: plunger; tip.

De arriba abajo: émbolo; punta

● **Llene el dispensador con la dosis correcta**
Desenrosque el tapón del frasco.
Introduzca la punta del dispensador en el adaptador para el frasco.
Después **ponga toda la unidad** (frasco y dispensador) **boca abajo**.

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022



Tire lentamente del émbolo para extraer el medicamento e introducirlo en el dispensador.
Deténgase en la marca que muestra la dosis que usted necesita.
Vuelva a poner toda la unidad boca arriba.
Retire el dispensador del frasco.

● **Administre el medicamento en la boca**
Administre la suspensión directamente en la boca empujando el émbolo del dispensador. Asegúrese de que se ha tragado el medicamento.
Después de tomar el medicamento, puede beber y comer algo.

● **Cierre el frasco y guárdelo en un lugar seguro**
Vuelva a poner el tapón en el frasco. Manténgalo fuera de la vista y el alcance de los niños.

Conserve el medicamento a una temperatura inferior a 25 °C hasta un máximo de 10 días. Véase el apartado 4.1, *Conservación*.

Inmediatamente después de la administración, separe ambas partes del dispensador y lávelas
bajo el agua del grifo. No hierva el dispensador oral, para evitar que se dañe.
Deje que el dispensador se seque al aire antes del siguiente uso.

Si alguno de los dispensadores se pierde o está dañado, póngase en contacto con su médico o farmacéutico; ellos le indicarán cómo debe seguir tomando su medicación.

Aprobado por resolución exenta N° 13842, mayo de 2022

4.3 *Presentación*

Presentaciones comercializadas

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

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de mayo 2021