

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

Tamiflu®

Osetamivir

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Tamiflu es un agente antivírico.

1.2 Forma farmacéutica

Cápsulas de gelatina dura.

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

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

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

Polvo para suspensión oral.

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

1.3 Vía de administración

Oral (p.o.).

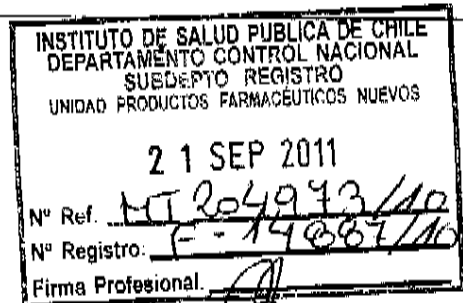
1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: fosfato de osetamivir

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

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

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

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

Excipientes

Sorbitol y benzoato de sodio.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tamiflu está indicado para el tratamiento de la gripe en adultos y niños a partir de ~~6 meses~~ 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 profilaxis (prevención) 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 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) abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una pequeña cantidad (como máximo 1 cucharadita) de alimento edulcorado, como jarabe de chocolate normal o sin azúcar, miel (sólo en niños de dos o más años de edad), azúcar moreno o común disuelto en agua, salsas de postres, leche condensada, compota de manzana o yogur, para enmascarar el sabor amargo. A continuación, debe removerse bien la mezcla y administrarse todo el contenido al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras la preparación.

Dosis habitual

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL***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 diaria de 75 mg o una cápsula de 30 mg más otra de 45 mg dos veces al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.

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

| <i>Peso</i> | <i>Dosis recomendada durante 5 días</i> |
|-------------------|---|
| ≤ 15 kg | 30 mg dos veces al día |
| > 15 kg a 23 kg | 45 mg dos veces al día |
| > 23 kg a 40 kg | 60 mg dos veces al día |
| > 40 kg | 75 mg dos veces al día |

Para 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 pand:

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

La tabla siguiente recoge los volúmenes recomendados de suspensión oral reconstituida que deben cargarse en una jeringa de dosificación oral:

| Peso corporal (kg) | Oseltamivir (mg) | Volumen redondeado de suspensión (ml) |
|---------------------------|-------------------------|--|
| 6 | 18 | 1,7 |
| 7 | 21 | 1,9 |
| 8 | 24 | 2,2 |
| 9 | 27 | 2,5 |
| ≥ 10 | 30 | 2,8 |

Utilícese la jeringa graduada más pequeña con la que pueda administrarse adecuadamente el volumen necesario.

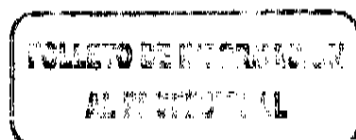
Profilaxis de la gripe

Adultos y adolescentes

La dosis oral recomendada de Tamiflu para la profilaxis 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 profilaxis 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 dos veces al día, durante 10 días, como alternativa a la dosis recomendada de Tamiflu en suspensión.



FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

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

| <i>Peso</i> | <i>Dosis recomendada durante 10 días</i> |
|-------------------|--|
| ≤ 15 kg | 30 mg una vez al día |
| > 15 kg a 23 kg | 45 mg una vez al día |
| > 23 kg a 40 kg | 60 mg una vez al día |
| > 40 kg | 75 mg una vez al día |

Para la 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

Pacientes con insuficiencia renal

Tratamiento de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min. Para los pacientes con un aclaramiento de la creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 75 mg diarios en una toma única, durante 5 días. No existen recomendaciones posológicas especiales para pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ni para pacientes con un aclaramiento de la creatinina ≤ 10 ml/min (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.4 Advertencias y precauciones).

Profilaxis de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min. En los pacientes con un aclaramiento de la creatinina de 10-30 ml/min se recomienda disminuir la dosis de Tamiflu a 75 mg cada dos días o bien a una cápsula de 30 mg o 30 mg de suspensión al día. No existen recomendaciones posológicas especiales para pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ni para pacientes con un aclaramiento de la creatinina ≤ 10 ml/min (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.4 Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

Ni el tratamiento ni la profilaxis de la gripe con Tamiflu requieren ajustes posológicos en pacientes con una disfunción hepática leve o moderada (v. 3.2.5 Farmacocinética en

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

poblaciones especiales). No se han estudiado la seguridad y la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Ancianos

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

Niños

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

2.3 Contraindicaciones

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

2.4 Advertencias y precauciones

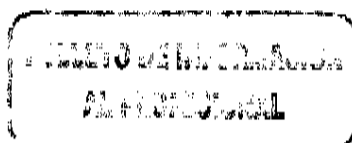
Durante la administración de Tamiflu a pacientes con gripe, predominantemente niños y adolescentes, se han descrito convulsiones y episodios neuropsiquiátricos similares al delirio. En raras ocasiones, estos acontecimientos adversos condujeron a una lesión accidental. No se sabe en qué medida contribuye Tamiflu a estos acontecimientos adversos, descritos también en pacientes con gripe no tratados con Tamiflu (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 anómalo.

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

Se recomienda ajustar la dosis terapéutica y profiláctica de Tamiflu en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina de 10-30 ml/min. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada. No existen recomendaciones posológicas especiales para los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ni para los pacientes con un aclaramiento de la creatinina ≤ 10 ml/min (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Cada frasco de 30 g de Tamiflu en polvo para suspensión oral contiene 25,713 g de sorbitol. Cada dosis de 45 mg de oseltamivir administrada dos veces al día contiene 2,6 g de sorbitol.



FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

Esta cifra sobrepasa el límite máximo diario recomendado de sorbitol para las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa.

2.4.1 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

2.4.2 Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

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

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

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

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

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

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

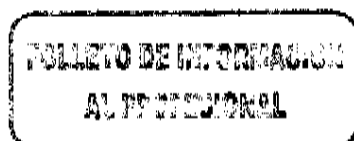
Embarazo: categoría B.

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

Aunque no se han realizado estudios clínicos controlados del oseltamivir en mujeres embarazadas, existen algunos datos de informes de poscomercialización y de farmacovigilancia retrospectiva. Estos datos junto con los de los estudios en animales no revelan ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en la gestación o el desarrollo embriofetal y posnatal (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Las mujeres embarazadas pueden recibir Tamiflu teniendo en cuenta la información disponible sobre seguridad, la patogenicidad de la cepa circulante de virus de la gripe y las enfermedades subyacentes de la embarazada.

2.5.2 Lactancia

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



FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

subyacentes de la madre lactante, puede considerarse la administración de oseltamivir cuando existen beneficios potenciales claros para las madres en período de lactancia.:

2.5.3 Uso en pediatría

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

2.5.4 Uso en geriatría

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

2.5.5 Insuficiencia renal

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

2.5.6 Insuficiencia hepática

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

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos***Estudios de tratamiento de la gripe en adultos*

Náuseas y vómitos fueron los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en un total de 2.107 pacientes (que recibieron placebo o bien 75 mg o 150 mg de Tamiflu dos veces al día) de los estudios de fase III en adultos sobre tratamiento de la gripe. Estas reacciones fueron transitorias y se produjeron en general con la primera dosis. En la inmensa mayoría de los casos, los pacientes no abandonaron por ello el estudio. Con la dosis recomendada de 75 mg dos veces al día, tres pacientes lo abandonaron por náuseas y otros tres por vómitos.

En los estudios de tratamiento de fase III en adultos, algunos acontecimientos adversos fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con Tamiflu que entre los que recibían placebo. La tabla 1 recoge los acontecimientos adversos más frecuentes con la dosis recomendada para el tratamiento y la profilaxis. En este resumen se han incluido adultos jóvenes sanos y pacientes de riesgo (pacientes con un riesgo mayor de sufrir complicaciones asociadas a la gripe, por ejemplo ancianos y pacientes con una cardiopatía o una enfermedad respiratoria crónicas). Los acontecimientos con una incidencia $\geq 1\%$ y notificados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Tamiflu que entre los que recibieron

REF:MT204973/10**REG ISP N°: F-14887/10****FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL****TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

placebo, con independencia de la valoración de la causalidad, fueron náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea.

Tabla 1

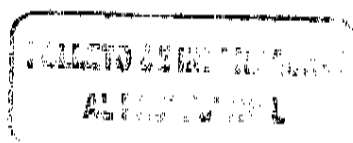
Acontecimientos adversos más frecuentes en los estudios de gripe contraída de manera natural

| Acontecimiento adverso* | Tratamiento ** | | Profilaxis | |
|-------------------------|----------------------|---|----------------------|---|
| | Placebo n = 1.050 | Oseltamivir 75 mg dos veces al día n = 1.057 | Placebo n = 1.434 | Oseltamivir 75 mg una vez al día n = 1.480 |
| Náuseas (sin vómitos) | 71 (6,8%) | 113 (10,7%) | 56 (3,9%) | 104 (7,0%) |
| Vómitos | 32 (3,0%) | 85 (8,0%) | 15 (1,0%) | 31 (2,1%) |
| Diarrea | 84 (8,0%) | 58 (5,5%) | 38 (2,6%) | 48 (3,2%) |
| Bronquitis | 52 (5,0%) | 39 (3,7%) | 17 (1,2%) | 11 (0,7%) |
| Dolor abdominal | 21 (2,0%) | 23 (2,2%) | 23 (1,6%) | 30 (2,0%) |
| Mareos | 31 (3,0%) | 20 (1,9%) | 21 (1,5%) | 24 (1,6%) |
| Cefalea | 16 (1,5%) | 17 (1,6%) | 251 (17,5%) | 298 (20,1%) |
| Insomnio | 10 (1,0%) | 11 (1,0%) | 14 (1,0%) | 18 (1,2%) |
| Tos*** | 12 (1,1%) | 10 (0,9%) | 86 (6,0%) | 83 (5,6%) |
| Vértigo*** | 6 (0,6%) | 9 (0,9%) | 3 (0,2%) | 4 (0,3%) |
| Fatiga*** | 7 (0,7%) | 8 (0,8%) | 107 (7,5%) | 117 (7,9%) |

* Estos acontecimientos adversos se consideran enumerados en el CDS (*Data Core Sheet*, ficha técnica) a efectos de la decisión sobre etiquetado corporativo.

** Se han incluido todos los acontecimientos adversos más frecuentemente notificados en los estudios de tratamiento con 75 mg de oseltamivir dos veces al día, ordenados por incidencia decreciente.

*** Estos acontecimientos ya no se hallan entre los más frecuentemente notificados en el grupo de tratamiento, pero se incluyen aquí para mayor exhaustividad, toda vez que se incluyeron en una versión anterior de esta tabla, basada en una colección de datos más pequeña.



FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

Por lo general, el perfil de efectos secundarios en los pacientes "de riesgo" de los estudios de tratamiento de la gripe fue cualitativamente similar al descrito en adultos jóvenes sanos.

Estudios de profilaxis

El número total de participantes en los estudios de fase III de profilaxis de la gripe fue de 3.434 (adolescentes, adultos sanos y ancianos), de los que 1.480 recibieron la dosis recomendada de 75 mg de oseltamivir una vez al día, por espacio de hasta 6 semanas. El tipo de acontecimientos adversos fue muy similar al observado en los estudios de tratamiento de la gripe, a pesar de la mayor duración de la administración (tabla 1). Los acontecimientos notificados con más frecuencia con Tamiflu que con placebo en los estudios de profilaxis y de tratamiento de la gripe consistieron en dolor de diversa localización, rinorrea, dispepsia e infección de las vías respiratorias altas. La diferencia entre Tamiflu y placebo en la incidencia de estos acontecimientos adversos fue, sin embargo, inferior al 1%. No se registraron diferencias de tolerabilidad clínicamente importantes entre los 942 ancianos que tomaron Tamiflu o placebo y la población más joven.

Estudios de tratamiento de la gripe en niños

En los estudios de fase III de tratamiento de la gripe con oseltamivir participaron 1.032 niños de 1-12 años (698 por lo demás sanos de 1-12 años y 334 asmáticos de 6-12 años). A 515 niños se les administró la suspensión de oseltamivir.

La tabla 2 recoge los acontecimientos adversos con una incidencia > 1% en los niños tratados con oseltamivir. Vómitos fue el efecto secundario más notificado. Otras reacciones observadas con frecuencia fueron dolor abdominal, epistaxis, trastornos auditivos y conjuntivitis. Por lo general se produjeron una sola vez y desaparecieron sin retirar la administración; en la mayoría de los casos no obligaron a suspender el tratamiento.

Tabla 2 Acontecimientos adversos más frecuentes en niños de 1 a 12 años en los estudios sobre gripe contraída de manera natural. Acontecimientos adversos durante el tratamiento en > 1% de los niños participantes en estudios de fase III con Tamiflu como tratamiento de la gripe contraída de manera natural

| | Tratamiento ^a | Tratamiento ^b | Profilaxis ^b |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|

REF:MT204973/10**REG ISP N°: F-14887/10****FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL****TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

| Acontecimiento adverso | Placebo n = 517 | | Oseltamivir 2 mg/kg dos veces al día n = 515 | | Oseltamivir dosis unitaria ^c n = 158 | | Oseltamivir dosis unitaria ^c n = 99 | |
|---|--------------------|---------|---|---------|--|---------|---|---------|
| Vómitos | 48 | (9,3%) | 77 | (15,0%) | 31 | (19,6%) | 10 | (10,1%) |
| Diarrea | 55 | (10,6%) | 49 | (9,5%) | 5 | (3,2%) | 1 | (1,0%) |
| Otitis media | 58 | (11,2%) | 45 | (8,7%) | 2 | (1,3%) | 2 | (2,0%) |
| Dolor abdominal | 20 | (3,9%) | 24 | (4,7%) | 3 | (1,9%) | 3 | (3,0%) |
| Asma (incl. asma agravada) | 19 | (3,7%) | 18 | (3,5%) | - | | 1 | (1,0%) |
| Náuseas | 22 | (4,3%) | 17 | (3,3%) | 10 | (6,3%) | 4 | (4,0%) |
| Epistaxis | 13 | (2,5%) | 16 | (3,1%) | 2 | (1,3%) | 1 | (1,0%) |
| Neumonía | 17 | (3,3%) | 10 | (1,9%) | - | | - | |
| Trastornos auditivos | 6 | (1,2%) | 9 | (1,7%) | - | | - | |
| Sinusitis | 13 | (2,5%) | 9 | (1,7%) | - | | - | |
| Bronquitis | 11 | (2,1%) | 8 | (1,6%) | 3 | (1,9%) | - | |
| Conjuntivitis | 2 | (0,4%) | 5 | (1,0%) | - | | - | |
| Dermatitis | 10 | (1,9%) | 5 | (1,0%) | 1 | (0,6%) | - | |
| Linfadenopatía | 8 | (1,5%) | 5 | (1,0%) | 1 | (0,6%) | - | |
| Inflamación de la membrana timpánica | 6 | (1,2%) | 5 | (1,0%) | - | | - | |

^a Datos agrupados de los estudios de fase III de Tamiflu en el tratamiento de la gripe contraída de manera natural.

^b Estudio no controlado en el que se comparó el tratamiento (dos dosis diarias durante 5 días) con la profilaxis (una dosis diaria durante 10 días).

^c Dosis unitaria = dosis basada en la edad (v. 2.2 Posología y forma de administración).

Acontecimientos adversos: todos los acontecimientos notificados en los estudios de tratamiento que tenían una frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo con oseltamivir en dos dosis diarias de 75 mg.

Datos observacionales en niños menores de 1 año

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

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 poscomercialización 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.

Profilaxis en los niños

Niños de 1 a 12 años participaron en un estudio de profilaxis postexposición en hogares como casos índice (n = 134) y como contactos (n = 222). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales, sobre todo vómitos. Tamiflu se toleró bien en este estudio. En un estudio de profilaxis en niños de 6 semanas de duración (n = 49), los acontecimientos adversos registrados coincidían con los observados anteriormente (v. tabla 2).

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: En raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad como reacciones cutáneas alérgicas (dermatitis, exantema, eccema y urticaria), y en muy raras ocasiones, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Alergia, reacciones anafilácticas o anafilactoides y edema facial se han notificado asimismo en raras ocasiones.

Trastornos del sistema hepatobiliar: En muy raras ocasiones se han notificado hepatitis y elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con síndrome pseudogripal 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.

Trastorno gastrointestinal: En raras ocasiones 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

2.7 Sobredosis

Aunque hasta la fecha no se conoce ningún caso de sobredosificación, cabe prever que los síntomas de una sobredosis aguda consistirían en náuseas, con o sin vómitos. Si se exceptúan náuseas y/o vómitos, se han tolerado bien dosis únicas de hasta 1.000 mg de Tamiflu.

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 importantes tanto para la entrada del virus en células no infectadas como para que las partículas víricas recién formadas abandonen las células infectadas y se diseminen los virus infecciosos.

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

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 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

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

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 la población anciana, 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 toxicológico de Tamiflu en las poblaciones de riesgo.

Tratamiento de la gripe en niños

Se realizó un estudio de doble ciego de Tamiflu controlado con placebo en niños de 1-12 años (media: 5,3 años) con fiebre ($>100^{\circ}\text{F}/37,8^{\circ}\text{C}$) y un síntoma respiratorio (tos o coriza) cuando el virus de la gripe estaba ya diseminado entre la población general. En este estudio, el 67% de los pacientes infectados eran portadores del virus gripal A, y el 33%, del virus gripal B. En comparación con placebo, el tratamiento con Tamiflu en las primeras 48 horas desde la aparición de los síntomas redujo significativamente la duración de la enfermedad en 35,8 horas. Se definió la duración de la enfermedad como el tiempo transcurrido hasta la remisión de la tos, 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 normalizó el estado de salud y la vida diaria casi 2 días antes que en los del grupo de placebo.

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

*Estudios de profilaxis de la gripe**Profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes*

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

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 siete 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 los que tomaron Tamiflu como profilaxis 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.

Profilaxis de la gripe en los niños

La eficacia de Tamiflu para prevenir la gripe natural se ha demostrado en un estudio de profilaxis 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 que no recibía profilaxis al 4% (2/47) en el grupo con profilaxis.

Resistencia vírica

No se ha observado ningún indicio de farmacoresistencia asociada con la administración de Tamiflu en los estudios clínicos realizados hasta ahora de profilaxis de la gripe en personas inmunodeprimidas tras exposición (7 días), tras exposición dentro de grupos en hogares (10 días) y estacional (42 días).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

Se ha estudiado exhaustivamente el riesgo de farmacoresistencia durante el uso clínico en el tratamiento de la gripe. En todos los estudios clínicos patrocinados por Roche de gripe contraída de manera natural, independientemente de la dosis de tratamiento, la incidencia de pacientes portadores de virus resistentes al oseltamivir en la población adulta y adolescente fue del 0,32% (4/1.245) según un análisis fenotípico únicamente y del 0,4% (5/1.245) en un análisis genotípico y fenotípico (la genotipificación no fue total en todos los estudios). En los niños de 1-12 años, la incidencia según un análisis fenotípico fue del 4,1% (19/464), y según un análisis genotípico y fenotípico, del 5,4% (25/464). En todos los pacientes fue sólo transitorio el estado de portador de virus resistentes al carboxilato de oseltamivir. El aclaramiento vírico fue normal y no comportó ningún deterioro clínico de los pacientes.

En los estudios *in vitro* de Roche y en trabajos publicados se han seleccionado varias mutaciones de resistencia en la neuraminidasa vírica. Las mutaciones de resistencia suelen ser específicas del subtipo vírico. El grado de disminución de la sensibilidad difiere sensiblemente para las diferentes mutaciones: desde 2 veces para I222V en N1 hasta 30.000 veces para R292K en N2. Mutaciones de resistencia en la neuraminidasa no se han seleccionado en la gripe *in vitro*. En estudios clínicos y en virus de pacientes tratados con Tamiflu, mutaciones en la neuraminidasa N1 (incluidos virus H5N1) que dan lugar a resistencia o sensibilidad reducida al carboxilato de oseltamivir han sido H274Y y, en un caso, N294S y E119V; en el caso de la neuraminidasa N2, R292K y, en una ocasión en cada caso, N294S y SASG245-248del. En la neuraminidasa de la gripe B se han notificado un caso de G402S, que dio lugar a una disminución de 4 veces de la sensibilidad, y un caso de D198N (disminución de 10 veces) en un niño inmunodeprimido.

Los virus con genotipos de la neuraminidasa resistentes tras el tratamiento con oseltamivir tienen grados variables de pérdida de su capacidad reproductiva en comparación con los virus no mutados. Estudios de infectividad, patogenicidad y transmisión en ratones y hurones muestran que la mutación R292K en N2 está en gran desventaja comparada con E119V en N2 y D198N en la gripe B, las cuales muestran pocas diferencias en comparación con el virus no mutado. H274Y en N1 y N294S en N2 se hallan en una posición intermedia.

En pacientes no expuestos al oseltamivir se han detectado mutaciones producidas de forma natural en el virus de la gripe A(H1N1), con una sensibilidad *in vitro* al oseltamivir reducida. No se conoce, sin embargo, la importancia clínica de estas mutaciones. El grado de reducción de la sensibilidad al oseltamivir y la incidencia de tales virus puede variar de una estación y de una región a otra.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL****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 junto con alimentos (v. 2.2 Posología y forma de administración).

3.2.2 Distribución

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

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

El metabolito activo apenas se une a las proteínas plasmáticas humanas (fracción de fijación a las 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.

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

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

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

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

Tratamiento de la gripe

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min. Para los pacientes con un aclaramiento de la creatinina de 10-30 ml/min se recomienda reducir la dosis de Tamiflu a 75 mg diarios en una toma única, durante 5 días. No existen recomendaciones posológicas especiales para pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ni para pacientes con un aclaramiento de la creatinina ≤ 10 ml/min (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4 Advertencias y precauciones).

Profilaxis de la gripe

En los pacientes con cifras de aclaramiento de la creatinina de 10-30 ml/min se recomienda disminuir la dosis de Tamiflu a una cápsula de 75 mg cada dos días o a 30 mg diarios en suspensión. No existen recomendaciones posológicas especiales para pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ni para pacientes con un aclaramiento de la creatinina ≤ 10 ml/min (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4 Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

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

Ancianos

La exposición al metabolito activo en situación de equilibrio estacionario era un 25-35% mayor en los ancianos (edad: 65-78 años) que en adultos jóvenes tratados con dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

comparables de Tamiflu. Los valores de semivida observados en los ancianos eran similares a los registrados en los adultos jóvenes. Considerando los datos sobre exposición farmacológica y tolerabilidad, en los pacientes ancianos no es necesario ajustar la dosis de Tamiflu ni para el tratamiento ni para la profilaxis de la gripe (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

Niños a partir de 1 año de edad

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

Niños de 6-12 meses

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

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

3.3.1 Carcinogenicidad

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

3.3.2 Mutagenicidad

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

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL**TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL****3.3.3 Trastornos de la fertilidad**

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

3.3.4 Teratogenicidad

Estudios de teratología se han realizado en ratas y conejos con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día, respectivamente. No se ha observado ningún efecto en el desarrollo embriofetal. En estudios pre 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 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 "maximización" en cobayos se observó un potencial de sensibilización cutánea al oseltamivir. Aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo sin formular presentaban un eritema tras la exposición de los animales inducidos. Se detectó una irritación ocular reversible en los conejos.

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 Conservación**

Polvo para suspensión oral:

Polvo: no debe conservarse a más de 25°C.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

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

Estabilidad

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

Manipulación y eliminación

Preparación del polvo de Tamiflu para una suspensión oral

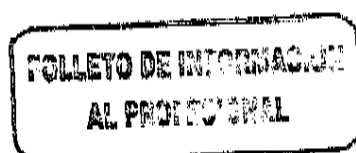
Se recomienda que la suspensión oral de Tamiflu la prepare un farmacéutico (v. 2.2. Posología y forma de administración).

1. Para esponjar el polvo, golpetear ligeramente el frasco.
2. Medir 52 ml de agua. Utilizar la medida dosificadora (si se suministra con el envase) y llenarla hasta la marca indicada.
3. Agregar al frasco los 52 ml de agua para la reconstitución, cerrarlo y agitarlo bien durante 15 segundos.
4. Retirar el cierre a prueba de niños e insertar el adaptador en el cuello del frasco.
5. Colocar de nuevo el cierre a prueba de niños de manera que el frasco quede herméticamente cerrado. De este modo, quedará bien ajustado el adaptador del frasco y éste no podrá ser abierto por niños.

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

4.3 Presentación

| | |
|-------------------|----|
| Cápsulas de 75 mg | 10 |
| Cápsulas de 45 mg | 10 |
| Cápsulas de 30 mg | 10 |



FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

Frasco con polvo para suspensión oral.

1

| |
|--|
| Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños |
|--|

Información de agosto de 2009

Fabricados en Suiza por F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea

Licenciante:

Gilead Sciences, Foster City

California (Estados Unidos)

Instrucciones para preparar una mezcla

Cuando no sea fácil de conseguir la presentación comercializada de Tamiflu en suspensión oral, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis adecuadas de Tamiflu abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una pequeña cantidad (como máximo una 1 cucharadita) de alimento edulcorado, como jarabe de chocolate normal o sin azúcar, miel (sólo en niños de dos o más años de edad), azúcar morena o común disuelta en agua, salsas de postres, leche condensada, compota de manzana o yogur, para enmascarar el sabor amargo. A continuación, remuévase bien la mezcla y adminístrese todo el contenido al paciente. La mezcla debe tomarse inmediatamente tras la preparación.

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF:MT204973/10

REG ISP N°: F-14887/10

FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL

TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL

| | | |
|--------------------------|-------|------|
| Más de 23 kg hasta 40 kg | 60 mg | 4 ml |
|--------------------------|-------|------|

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

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

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

Repetir este procedimiento cada vez que deba tomarse el medicamento.

Instrucciones para preparar una mezcla

Cuando no sea fácil de conseguir la presentación comercializada de Tamiflu en suspensión oral, los adultos, adolescentes o niños que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis adecuadas de Tamiflu abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una cantidad adecuada, pequeña (como máximo una 1 cucharadita), de alimento edulcorado, como jarabe de chocolate normal o sin azúcar, miel (sólo en niños de dos o más años de edad), azúcar morena o común disuelta en agua, salsas de postres, leche condensada, compota de manzana o yogur, para enmascarar el sabor amargo. A continuación, debe removerse bien la mezcla y administrarse todo el contenido al paciente. La mezcla se debe tomar inmediatamente tras la preparación.

Siga las instrucciones siguientes para obtener la dosis adecuada.

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

| Peso corporal* | Número necesario de cápsulas para obtener las | Número necesario de cápsulas para obtener las |
|-----------------------|--|--|
|-----------------------|--|--|

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN PROFESIONAL
TAMIFLU POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL 12 mg/mL**

| | dosis recomendadas para un tratamiento de 5 días | dosis recomendadas para la prevención |
|--------------------------|---|--|
| Inferior o igual a 15 kg | 1 cápsula de 30 mg dos veces al día | 1 cápsula de 30 mg una vez al día |
| Más de 15 kg hasta 23 kg | 1 cápsula de 45 mg dos veces al día | 1 cápsula de 45 mg una vez al día |
| Más de 23 kg hasta 40 kg | 2 cápsulas de 30 mg dos veces al día | 2 cápsulas de 30 mg una vez al día |

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

