

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar TAMIFLU de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TAMIFLU.

TAMIFLU® (fosfato de oseltamivir) cápsulas, para uso oral
TAMIFLU® (fosfato de oseltamivir) para suspensión oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 1999

INDICACIONES Y USO

TAMIFLU es un inhibidor de la neuraminidasa de la gripe, indicado como:

- Tratamiento de la gripe aguda, sin complicaciones, en pacientes a partir de las 2 semanas de edad que han tenido síntomas durante no más de 2 días. (1.1)
- Profilaxis de la gripe en pacientes a partir de 1 año de edad. (1.2)

Limitaciones de uso importantes:

- No se ha establecido la eficacia en pacientes que comienzan el tratamiento luego de las 48 horas de aparecidos los síntomas. (1.3)
- No es un sustituto de la vacuna antigripal anual. (1.3)
- No existen pruebas de su eficacia en enfermedades causadas por microorganismos que no sean los virus de la gripe de tipo A y B. (1.3)
- Considere la información disponible sobre los perfiles de sensibilidad a fármacos antigripales y los efectos de los tratamientos al decidir si es adecuado usarlos. (1.3)

POLOSOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la gripe (2.2)

- Adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad): 75 mg dos veces al día durante 5 días.
- Pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad: según el peso, dos veces al día durante 5 días.
- Pacientes pediátricos de 2 semanas a menos de 1 año de edad: 3 mg/kg dos veces al día durante 5 días.
- Pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina: 10-30 ml/min): reducir a 75 mg una vez al día durante 5 días. (2.4)

Profilaxis de la gripe (2.3)

- Adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad): 75 mg una vez al día durante al menos 10 días.
 - Brote extrahospitalario: 75 mg una vez al día durante un máximo de 6 semanas.
- Pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad: según el peso, una vez al día durante 10 días.
 - Brote extrahospitalario: según el peso, una vez al día durante un máximo de 6 semanas.
- Pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina: 10-30 ml/min): reducir a 75 mg cada dos días o 30 mg una vez al día. (2.4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Cápsulas: 30 mg, 45 mg, 75 mg. (3)
- Polvo para suspensión oral: 360 mg de oseltamivir base (disuelto hasta una concentración final de 6 mg/ml). (3)

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad grave conocida al oseltamivir o a cualquiera de los componentes de TAMIFLU. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones graves de la piel/hipersensibilidad, tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme: suspenda la administración de TAMIFLU e inicie el tratamiento adecuado si existe la certeza o sospecha de reacciones pseudoalérgicas. (5.1)
- Eventos neuropsiquiátricos: los pacientes con gripe, incluidos aquellos que reciben TAMIFLU y en especial los pediátricos, pueden correr un mayor riesgo de confusión o conducta anormal en las primeras etapas de la enfermedad. Vigile al paciente para detectar signos de conducta anormal. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes (> 1% y más frecuentes que con el placebo):

- Estudios de tratamiento: náuseas, vómitos. (6.1)
- Estudios de profilaxis: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Genentech al 1-888-835-2555 o comuníquese con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Vacuna antigripal atenuada, intranasal (7):

- No debe administrarse hasta 48 horas después de terminado TAMIFLU.
- No debe administrarse TAMIFLU hasta 2 semanas después de la administración de la vacuna antigripal atenuada, a menos que esté indicado por motivos médicos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: no hay información en mujeres embarazadas. Úsese solo si es evidentemente necesario. (8.1)
- Madres lactantes: se debe tener precaución si se administra a una mujer lactante. (8.3).

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA.

Revisado: 05/2014

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Tratamiento de la gripe
- 1.2 Profilaxis de la gripe
- 1.3 Limitaciones de uso

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología para el tratamiento y la profilaxis de la gripe
- 2.2 Tratamiento de la gripe
- 2.3 Profilaxis de la gripe
- 2.4 Insuficiencia renal
- 2.5 Insuficiencia hepática
- 2.6 Pacientes geriátricos
- 2.7 Preparación de TAMIFLU para suspensión oral
- 2.8 Preparación de emergencia de una suspensión oral a partir de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU (concentración final: 6 mg/ml)

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Reacciones graves de la piel/hipersensibilidad
- 5.2 Eventos neuropsiquiátricos
- 5.3 Infecciones bacterianas
- 5.4 Limitaciones de las poblaciones estudiadas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres lactantes
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Tratamiento de la gripe
- 14.2 Profilaxis de la gripe

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

- 17.1 Información para el paciente

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tratamiento de la gripe

TAMIFLU está indicado para el tratamiento de enfermedad aguda y sin complicaciones debida a infección por gripe en pacientes a partir de las 2 semanas de edad que han tenido síntomas durante no más de 2 días.

1.2 Profilaxis de la gripe

TAMIFLU está indicado para la profilaxis de la gripe en pacientes a partir de 1 año de edad.

1.3 Limitaciones de uso

Se deben considerar los siguientes aspectos antes de iniciar el tratamiento o la profilaxis con TAMIFLU:

- No se ha establecido la eficacia de TAMIFLU en pacientes que comienzan el tratamiento luego de 48 horas de aparición de los síntomas.
- TAMIFLU no reemplaza a la vacunación antigripal temprana recomendada anualmente por el Comité Asesor sobre Prácticas de Vacunación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
- No existen pruebas de la eficacia de TAMIFLU en ninguna enfermedad causada por microorganismos que no sean el virus de la gripe del tipo A o B.
- Los virus de la gripe cambian con el tiempo. La aparición de mutaciones de resistencia puede reducir la eficacia del fármaco. Otros factores (por ejemplo, cambios en la virulencia viral) también pueden disminuir el beneficio clínico de los fármacos antivirales. Los médicos prescriptores de TAMIFLU deben considerar la información disponible sobre los perfiles de sensibilidad a fármacos antigripales y los efectos de los tratamientos al decidir si es adecuado usarlo.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología para el tratamiento y la profilaxis de la gripe

El tratamiento con TAMIFLU debe comenzar dentro de los 2 días del inicio de los síntomas de gripe o luego del contacto estrecho con una persona infectada.

TAMIFLU se puede tomar con o sin alimentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. No obstante, algunos pacientes pueden tener mayor tolerabilidad si lo toman con alimentos.

En el caso de pacientes que no pueden tragar cápsulas, TAMIFLU para suspensión oral es la formulación preferida. Si no se dispone de la suspensión oral, pueden abrirse cápsulas de TAMIFLU y mezclarse con líquidos endulzados como jarabe de chocolate normal o sin azúcar, almíbar de maíz, glase de caramelo o azúcar morena clara (en solución acuosa). Si no se dispone de las concentraciones adecuadas de cápsulas de TAMIFLU para mezclar con líquidos endulzados y el producto en suspensión oral no está disponible, el farmacéutico puede preparar una provisión de emergencia de suspensión oral a partir de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU [*consulte Posología y administración (2.8)*].

2.2 Tratamiento de la gripe

Adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad)

La dosis oral recomendada de TAMIFLU para el tratamiento de la gripe en adultos y adolescentes a partir de los 13 años de edad es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. Los pacientes que no pueden tragar una cápsula pueden usar TAMIFLU para suspensión oral (12.5 ml de TAMIFLU para suspensión oral [6 mg/ml] suministra 75 mg) [*consulte Posología y administración (2.1)*].

Pacientes pediátricos (de 2 semanas a 12 años de edad)

En la Tabla 1 se muestra la dosis oral recomendada de TAMIFLU para el tratamiento de la gripe en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad.

La dosis oral recomendada de TAMIFLU para el tratamiento de la gripe en pacientes pediátricos de menos de 2 semanas a menos de 1 año de edad es de 3 mg/kg dos veces al día durante 5 días (como se muestra en la Tabla 1).

2.3 Profilaxis de la gripe

Adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad)

La dosis oral recomendada de TAMIFLU para la profilaxis de la gripe en adultos y adolescentes a partir de los 13 años de edad luego de estar en contacto estrecho con una persona infectada es de 75 mg una vez al día durante al menos 10 días. La dosis oral recomendada para la profilaxis durante un brote extrahospitalario de gripe es de 75 mg una vez al día. Se han demostrado la seguridad y la eficacia durante un máximo de 6 semanas en pacientes inmunocompetentes. La protección perdura siempre que se siga con la administración de la dosis. Se ha demostrado la seguridad durante un máximo de 12 semanas en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes que no pueden tragar una cápsula también pueden usar TAMIFLU para suspensión oral (12.5 ml de TAMIFLU para suspensión oral [6 mg/ml] administra 75 mg).

Pacientes pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

En la Tabla 1 se muestra la dosis oral recomendada de TAMIFLU para la profilaxis de la gripe en pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad según el peso corporal. Se recomienda la profilaxis durante 10 días en pacientes pediátricos que han estado en contacto estrecho con una persona infectada. Para la profilaxis en pacientes pediátricos durante un brote extrahospitalario de gripe, se puede seguir administrando la dosis durante un máximo de 6 semanas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TAMIFLU para la profilaxis de la gripe en bebés menores de 1 año de edad.

Tabla 1 Posología de TAMIFLU oral para el tratamiento (dos dosis al día durante 5 días) y la profilaxis (una dosis al día durante 10 días) en pacientes pediátricos

Peso (kg)	Dosis para tratamiento durante 5 días	Dosis para profilaxis durante 10 días	Volumen de la suspensión oral (6 mg/ml) para cada dosis*	Cantidad de frascos de suspensión oral que se requerirán	Cantidad y concentración de cápsulas que se requerirán†
Pacientes de 2 semanas a menos de 1 año de edad					
Cualquier peso	3 mg/kg dos veces al día	No corresponde‡	0.5 ml/kg§	1 frasco	No corresponde
Pacientes de 1 a 12 años de edad según el peso corporal					
15 kg o menos	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día	5 ml	1 frasco	10 cápsulas 30 mg
De 15.1 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día	45 mg una vez al día	7.5 ml	2 frascos	10 cápsulas 45 mg
De 23.1 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día	60 mg una vez al día	10 ml	2 frascos	20 cápsulas 30 mg
40.1 kg o más	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día	12.5 ml	3 frascos	10 cápsulas 75 mg

* Con la suspensión oral debe utilizarse un dosificador oral que mida el volumen indicado en ml.

† Para los pacientes que no pueden tragar cápsulas, la suspensión oral es la formulación preferida.

‡ TAMIFLU no está aprobado para la profilaxis de pacientes menores de 1 año de edad.

§ Para pacientes menores de 1 año de edad, proporcione un dosificador adecuado que pueda medir y administrar volúmenes pequeños con exactitud.

2.4 Insuficiencia renal

Se dispone de datos sobre las concentraciones plasmáticas de carboxilato de oseltamivir luego de distintos esquemas de administración de dosis en pacientes con insuficiencia renal [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Tratamiento de la gripe

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina de entre 10 y 30 ml/min que reciben TAMIFLU para el tratamiento de la gripe. En estos pacientes, se recomienda reducir la dosis a 75 mg de TAMIFLU una vez al día durante 5 días. No se dispone de pautas posológicas recomendadas para pacientes con nefropatía en fase terminal que reciben hemodiálisis habitual o tratamiento continuo con diálisis peritoneal.

Profilaxis de la gripe

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina de entre 10 y 30 ml/min que reciben TAMIFLU para la profilaxis de la gripe. En estos pacientes, se recomienda reducir la dosis a 75 mg de TAMIFLU cada dos días o 30 mg de TAMIFLU todos los días. No se dispone de pautas posológicas recomendadas para pacientes con nefropatía en fase terminal que reciben hemodiálisis habitual o tratamiento continuo con diálisis peritoneal.

2.5 Insuficiencia hepática

No se recomienda hacer ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación de Child-Pugh ≤ 9) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

2.6 Pacientes geriátricos

No se requiere hacer ningún ajuste de dosis en pacientes geriátricos [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5) y Farmacología clínica (12.3)*].

2.7 Preparación de TAMIFLU para suspensión oral

Se recomienda que el farmacéutico prepare TAMIFLU para suspensión oral antes de entregarlo al paciente:

- a) Dé varios golpecitos al frasco cerrado para aflojar el polvo.
- b) Mida **55 ml** de agua en una probeta graduada.
- c) Agregue al frasco la cantidad total de agua necesaria para la preparación.
- d) Cierre herméticamente el frasco con la tapa a prueba de niños y agite bien el frasco cerrado durante 15 segundos.

Coloque en el frasco una etiqueta con la instrucción de “Agitar bien antes de cada uso”.

TAMIFLU preparado para suspensión oral (6 mg/ml) se debe usar dentro de los 17 días de su preparación si se conserva refrigerado, o dentro de los 10 días si se conserva a temperatura ambiente controlada; el farmacéutico debe anotar la fecha de vencimiento de la suspensión preparada en una etiqueta farmacéutica. Debe entregarse al paciente el prospecto para el paciente. Los farmacéuticos deben asegurarse de que los pacientes cuenten con un dosificador oral que mida el volumen adecuado en mililitros. El farmacéutico debe asesorar a los pacientes sobre cómo utilizar un dosificador oral y medir correctamente la suspensión oral tal como se recetó (consulte la tabla 1).

2.8 Preparación de emergencia de una suspensión oral a partir de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU (concentración final: 6 mg/ml)

Las siguientes instrucciones son solo para situaciones de emergencia. No se utilizarán estas instrucciones si puede adquirirse fácilmente TAMIFLU para suspensión oral aprobado por la FDA y fabricado a escala comercial, a través de mayoristas o el fabricante.

La preparación de una suspensión oral con este procedimiento proporcionará a un paciente el medicamento suficiente para un tratamiento de 5 días o una profilaxis de 10 días.

TAMIFLU comercial para suspensión oral (6 mg/ml) es el producto preferido para pacientes pediátricos y adultos que tienen dificultad para tragar cápsulas o que necesitan dosis más bajas. En el caso de que no se disponga de TAMIFLU para suspensión oral, el farmacéutico podrá preparar una suspensión (6 mg/ml) a partir de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU con uno de estos vehículos: jarabe de cereza (Humco®), Ora-Sweet® SF (sin azúcar) (Paddock Laboratories) o jarabe simple. No se han estudiado otros vehículos. **Esta suspensión preparada no debe usarse por comodidad ni si se dispone de TAMIFLU para suspensión oral comercial aprobado por la FDA.**

En primer lugar, determine la dosis de TAMIFLU para los pacientes [*consulte Posología y administración (2)*], luego determine el volumen total de la suspensión oral que se debe preparar según la Tabla 2.

Tabla 2 Volumen de la suspensión oral (6 mg/ml) que se debe preparar según la dosis de TAMIFLU del paciente

Dosis de TAMIFLU*	Volumen total que se preparará por paciente (ml)
15 mg o menos	37.5 ml
30 mg	75 ml
45 mg	100 ml
60 mg	125 ml
75 mg	150 ml

* Si la dosis de TAMIFLU se encuentra entre las dosis mencionadas, deberá prepararse un volumen total de suspensión oral equivalente a la dosis inmediatamente superior indicada.

En segundo lugar, determine la cantidad de cápsulas y la cantidad de agua y vehículo (jarabe de cereza, Ora-Sweet® SF o jarabe simple) que se necesitan para preparar el volumen total (determinado a partir de la Tabla 2: 37.5, 75, 100, 125 o 150 ml) de suspensión oral preparada (6 mg/ml) (consulte la Tabla 3).

Tabla 3 Cantidad de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU y cantidad de vehículo (jarabe de cereza, Ora-Sweet® SF o jarabe simple) que se necesitan para preparar el volumen total de una suspensión oral preparada (6 mg/ml)

Volumen total de suspensión oral preparada	37.5 ml	75 ml	100 ml	125 ml	150 ml
Cantidad de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU*	3 cápsulas (225 mg de oseltamivir)	6 cápsulas (450 mg de oseltamivir)	8 cápsulas (600 mg de oseltamivir)	10 cápsulas (750 mg de oseltamivir)	12 cápsulas (900 mg de oseltamivir)
Cantidad de agua	2.5 ml	5 ml	7 ml	8 ml	10 ml
Volumen del vehículo Jarabe de cereza (Humco®) O Ora-Sweet® SF (Paddock Laboratories) O jarabe simple	34.5 ml	69 ml	91 ml	115 ml	137 ml

*Incluye un excedente para asegurar el suministro de todas las dosis

En tercer lugar, siga el procedimiento a continuación para preparar la suspensión oral (6 mg/ml) a partir de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU:

1. Coloque la cantidad especificada de agua en un frasco de polietilentereftalato (PET) o vidrio (consulte la Tabla 3).
2. Separe cuidadosamente el cuerpo de la cápsula del recubrimiento y vierta el contenido de la cantidad requerida de cápsulas de 75 mg de TAMIFLU en el frasco de PET o vidrio.
3. Gire suavemente la suspensión para asegurar la correcta humidificación del polvo de TAMIFLU durante al menos 2 minutos.
4. Agregue lentamente la cantidad especificada de vehículo al frasco.
5. Cierre el frasco con una tapa a prueba de niños y agite bien durante 30 segundos para disolver completamente el principio activo y asegurar la distribución homogénea del fármaco disuelto en la suspensión obtenida. (Nota: El principio activo, fosfato de oseltamivir, se disuelve fácilmente en los vehículos especificados. La suspensión se crea porque los excipientes de las cápsulas de TAMIFLU son insolubles en estos vehículos).
6. Coloque en el frasco una etiqueta adicional con la instrucción “Agitar bien antes de usar”.
7. Indique a los padres o al cuidador que desechen toda suspensión no utilizada que quede en el frasco luego de finalizado el tratamiento. Para ello, se debe fijar una etiqueta adicional al frasco o agregar una aclaración a las instrucciones de la etiqueta farmacéutica.
8. Anote una fecha de vencimiento apropiada en la etiqueta, según las siguientes condiciones de conservación.

Conservación de la suspensión preparada de emergencia

- Refrigeración: Estable durante 5 semanas (35 días) si se conserva en refrigerador a una temperatura de entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F).
- Temperatura ambiente: Estable durante cinco días (5 días) si se conserva a una temperatura ambiente de 25 °C (77 °F).

Nota: Las condiciones de almacenamiento se obtuvieron en estudios de estabilidad de suspensiones orales preparadas, con los vehículos anteriormente mencionados, que se colocaron en frascos de vidrio y polietilentereftalato (PET). No se han realizado estudios de estabilidad con otros vehículos ni tipos de frascos.

Coloque en el frasco una etiqueta farmacéutica que incluya el nombre del paciente, las instrucciones de administración de la dosis y la denominación del fármaco así como cualquier otra información necesaria para cumplir con todas las normativas farmacéuticas estatales y federales.

Posología de la suspensión preparada (6 mg/ml)

Consulte en las secciones 2.2, 2.3, 2.4 de la sección Posología y administración y en la Tabla 1 las instrucciones posológicas apropiadas que debe anotar en la etiqueta farmacéutica.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 30 mg, 45 mg, 75 mg

- Cápsulas de 30 mg (equivalente de 30 mg de base libre de la sal fosfato): cápsulas de gelatina dura color amarillo claro. En el cuerpo amarillo claro está impreso “ROCHE” en azul, y en la tapa color amarillo claro está impreso “30 mg” en azul.
- Cápsulas de 45 mg (equivalente de 45 mg de base libre de la sal fosfato): cápsulas de gelatina dura color gris. En el cuerpo gris está impreso “ROCHE” en azul, y en la tapa color gris está impreso “45 mg” en azul.
- Cápsulas de 75 mg (equivalente de 75 mg de base libre de la sal fosfato): cápsulas de gelatina dura color gris/amarillo claro. En el cuerpo gris está impreso “ROCHE” en azul, y en la tapa color amarillo claro está impreso “75 mg” en azul.

Para suspensión oral: 6 mg/ml (concentración final después de la preparación)

- Mezcla de polvo blanco para preparación de una suspensión blanca sabor a tutti-frutti. Tras la preparación, cada frasco proporciona un volumen utilizable de 60 ml de suspensión oral equivalente a 360 mg de oseltamivir base (6 mg/ml).

4 CONTRAINDICACIONES

TAMIFLU está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida al oseltamivir o a cualquiera de los componentes del producto. Entre las reacciones alérgicas graves figuran anafilaxia, y reacciones cutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones graves de la piel/hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización de TAMIFLU se han comunicado casos de anafilaxia y reacciones cutáneas graves, entre ellas necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Se debe interrumpir el tratamiento con TAMIFLU e instituir el tratamiento adecuado si existe la certeza o sospecha de una reacción pseudoalérgica.

5.2 Eventos neuropsiquiátricos

La gripe puede asociarse a distintos síntomas neurológicos y de la conducta que pueden incluir eventos como alucinaciones, delirio confusional y conducta anormal, en algunos casos con desenlace mortal. Estos eventos pueden presentarse en casos de encefalitis o encefalopatía, pero también en ausencia de enfermedad grave evidente.

Ha habido informes posteriores a la comercialización (en su mayoría del Japón) de delirio confusional y conducta anormal que provocaron lesiones y, en algunos casos, tuvieron un desenlace mortal en pacientes con gripe que recibían TAMIFLU. Dado que estos eventos se comunicaron de manera voluntaria durante la práctica clínica, no se puede realizar una estimación de la frecuencia pero, según los datos de uso de TAMIFLU, aparentemente son poco frecuentes. Estos eventos se comunicaron principalmente entre pacientes pediátricos y tuvieron a menudo un inicio brusco y una rápida resolución. No se ha establecido la contribución de TAMIFLU a estos eventos. Controle estrechamente a los pacientes con gripe a fin de detectar signos de conducta anormal.

Si se presentan síntomas neuropsiquiátricos, evalúe los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento para cada paciente.

5.3 Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas graves pueden comenzar con síntomas pseudogripales o bien coexistir o aparecer como complicaciones durante la evolución de la gripe. No se ha demostrado que TAMIFLU evite tales complicaciones.

5.4 Limitaciones de las poblaciones estudiadas

No se ha establecido la eficacia de TAMIFLU en el tratamiento de la gripe en pacientes con cardiopatía y/o enfermedad respiratoria crónicas. No se observó diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento y placebo en esta población. No se dispone de información sobre el tratamiento de la gripe en pacientes con alguna afección médica lo suficientemente grave o inestable como para que se los considere en riesgo inminente de requerir hospitalización.

No se ha establecido la eficacia de TAMIFLU en el tratamiento o la profilaxis de la gripe en pacientes inmunodeprimidos.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TAMIFLU en el tratamiento de la gripe en pacientes pediátricos menores de 2 semanas de edad. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TAMIFLU en la profilaxis de la gripe en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan a continuación y en otras partes de la información sobre el producto:

- Reacciones graves de la piel e hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Eventos neuropsiquiátricos [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y vómitos.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Estudios del tratamiento en sujetos adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad)

Se trató con TAMIFLU a un total de 1171 sujetos que participaron en ensayos clínicos controlados en adultos para el tratamiento de la gripe. Los eventos adversos comunicados con mayor frecuencia en estos estudios fueron náuseas y vómitos. Estos eventos por lo general fueron de intensidad leve a moderada y se presentaron normalmente en los 2 primeros días de administración. Menos del 1% de los sujetos se retiró anticipadamente de los ensayos clínicos debido a náuseas y vómitos.

Los eventos adversos que se presentaron con una incidencia del 1% o mayor en 1440 sujetos que tomaron el placebo o 75 mg de TAMIFLU dos veces al día en estudios del tratamiento en adultos se muestran en la Tabla 4. En este resumen se incluye a 945 adultos jóvenes sanos y a 495 sujetos “en riesgo” (pacientes ancianos y pacientes con cardiopatía o enfermedad respiratoria crónicas). Los eventos comunicados numéricamente con mayor frecuencia en los sujetos que tomaron TAMIFLU que en los que tomaron el placebo fueron náuseas, vómitos, bronquitis, insomnio y vértigo.

Estudios de la profilaxis en sujetos adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad)

Un total de 4187 sujetos (adolescentes, adultos sanos y ancianos) participaron en estudios de la profilaxis, de los cuales 1790 recibieron la dosis recomendada de 75 mg una vez al día durante un máximo de 6 semanas. Los eventos adversos fueron cualitativamente muy similares a los observados en los estudios del tratamiento, pese a

una duración más prolongada de la administración (consulte la Tabla 4). Los eventos comunicados con mayor frecuencia en sujetos que recibieron TAMIFLU en comparación con los sujetos que recibieron el placebo en estudios de la profilaxis, y con más frecuencia que en los estudios del tratamiento, fueron molestias y dolores, rinorrea, dispepsia e infección de las vías respiratorias altas. Sin embargo, la diferencia en la incidencia entre TAMIFLU y el placebo para estos eventos fue de menos del 1%. No hubo diferencias de interés clínico en el perfil de seguridad de los 942 sujetos ancianos que recibieron TAMIFLU o el placebo, en comparación con la población más joven.

Tabla 4 Eventos adversos más frecuentes en estudios sobre gripe contraída naturalmente en sujetos a partir de los 13 años de edad

Evento adverso*	Tratamiento				Profilaxis			
	Placebo N = 716		TAMIFLU 75 mg dos veces al día N = 724		Placebo/ Sin profilaxis† N = 1688		TAMIFLU 75 mg una vez al día N = 1790	
Náuseas (sin vómitos)	40	(6%)	72	(10%)	56	(3%)	129	(7%)
Vómitos	21	(3%)	68	(9%)	16	(1%)	39	(2%)
Diarrea	70	(10%)	48	(7%)	40	(2%)	50	(3%)
Bronquitis	15	(2%)	17	(2%)	22	(1%)	15	(1%)
Dolor abdominal	16	(2%)	16	(2%)	25	(1%)	37	(2%)
Mareos	25	(3%)	15	(2%)	21	(1%)	24	(1%)
Dolor de cabeza	14	(2%)	13	(2%)	306	(18%)	326	(18%)
Tos	12	(2%)	9	(1%)	119	(7%)	94	(5%)
Insomnio	6	(1%)	8	(1%)	15	(1%)	22	(1%)
Vértigo	4	(1%)	7	(1%)	4	(< 1%)	4	(< 1%)
Cansancio	7	(1%)	7	(1%)	163	(10%)	139	(8%)

* Los eventos adversos mencionados son todos los eventos comunicados en los estudios del tratamiento con una frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo de 75 mg de TAMIFLU dos veces al día.

† La mayoría de los sujetos recibieron placebo; 254 sujetos de un estudio abierto, aleatorizado de la profilaxis posterior a la exposición en entornos domiciliarios no recibieron ni el placebo ni tratamiento de profilaxis.

Los eventos adversos adicionales que se presentaron en menos del 1% de los pacientes que recibieron TAMIFLU para el tratamiento fueron, entre otros: angina inestable, anemia, colitis pseudomembranosa, fractura de húmero, neumonía, fiebre y absceso periamigdalino.

Estudios del tratamiento en sujetos pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

Un total de 1032 sujetos pediátricos de 1 a 12 años de edad (incluidos 698 sujetos pediátricos de 1 a 12 años de edad sin otro problema de salud y 334 sujetos pediátricos asmáticos de 6 a 12 años de edad) participaron en ensayos clínicos controlados de TAMIFLU administrado para el tratamiento de la gripe. Un total de 515 sujetos pediátricos recibió tratamiento con TAMIFLU para suspensión oral.

En la Tabla 5 se indican los eventos adversos que se presentaron en el 1% o más de los sujetos pediátricos que recibieron tratamiento con TAMIFLU. El evento adverso comunicado con mayor frecuencia fue el vómito. Entre otros eventos comunicados con mayor frecuencia por sujetos pediátricos tratados con TAMIFLU figuran dolor abdominal, epistaxis, trastorno de los oídos y conjuntivitis. Estos eventos se produjeron generalmente una vez y se resolvieron, pese a que seguir administrando las dosis causó la suspensión del tratamiento con el fármaco en 8 de 515 (2%) casos.

El perfil de eventos adversos en adolescentes es similar al descrito para sujetos adultos y sujetos pediátricos de 1 a 12 años de edad.

Estudios de la profilaxis en sujetos pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

Sujetos pediátricos de 1 a 12 años de edad participaron en un estudio de la profilaxis posterior a la exposición en entornos domiciliarios, tanto en calidad de casos índice (n = 134) como en calidad de contactos (n = 222). Los eventos gastrointestinales, en especial vómitos, fueron los más frecuentes. En un estudio pediátrico estacional aparte de 6 semanas, sin controles, de la profilaxis (n = 49), los eventos adversos que se observaron concordaron con los observados previamente (consulte la Tabla 5).

Tabla 5 **Eventos adversos más frecuentes que se presentaron en niños de 1 a 12 años de edad en estudios sobre gripe contraída naturalmente**

Evento adverso‡	Ensayos del tratamiento*		Ensayo de la profilaxis en entornos domiciliarios†	
	Placebo N = 517	TAMIFLU 2 mg/kg dos veces al día N = 515	Sin profilaxis§ N = 87	Profilaxis con TAMIFLU una vez al día§ N = 99
Vómitos	48 (9%)	77 (15%)	2 (2%)	10 (10%)
Diarrea	55 (11%)	49 (10%)	-	1 (1%)
Otitis media	58 (11%)	45 (9%)	2 (2%)	2 (2%)
Dolor abdominal	20 (4%)	24 (5%)	-	3 (3%)
Asma (incluido el agravamiento)	19 (4%)	18 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Náuseas	22 (4%)	17 (3%)	1 (1%)	4 (4%)
Epistaxis	13 (3%)	16 (3%)	-	1 (1%)
Neumonía	17 (3%)	10 (2%)	2 (2%)	-
Trastornos auditivos	6 (1%)	9 (2%)	-	-
Sinusitis	13 (3%)	9 (2%)	-	-
Bronquitis	11 (2%)	8 (2%)	2 (2%)	-
Conjuntivitis	2 (< 1%)	5 (1%)	-	-
Dermatitis	10 (2%)	5 (1%)	-	-
Linfadenopatía	8 (2%)	5 (1%)	-	-
Trastorno de la membrana timpánica	6 (1%)	5 (1%)	-	-

* Datos combinados de ensayos del tratamiento con TAMIFLU para la gripe contraída naturalmente.

† Estudio abierto, aleatorizado de transmisión en entornos domiciliarios en la que los contactos convivientes recibieron profilaxis, o bien no recibieron profilaxis pero sí tratamiento cuando enfermaron. En esta tabla solo se incluye a los contactos que recibieron profilaxis o que permanecieron sin profilaxis.

‡ Los eventos adversos incluidos en la Tabla 5 son todos eventos comunicados en los estudios del tratamiento con una frecuencia ≥ 1% en el grupo de 75 mg de TAMIFLU dos veces al día.

§ Dosis unitaria = administración de dosis de 30, 45 o 60 mg según la edad.

Estudios del tratamiento en sujetos pediátricos (de 2 semanas a menos de 1 año de edad)

La evaluación de reacciones adversas está basada en dos estudios abiertos que incluyeron datos de seguridad de 135 sujetos de 2 semanas a menos de 1 año de edad (incluidos bebés prematuros de al menos 36 semanas de edad desde la concepción) infectados por gripe y expuestos a TAMIFLU en dosis de 2 a 3.5 mg/kg dos veces al día durante 5 días. El perfil de seguridad fue similar en todo el intervalo etario estudiado, con vómitos, diarrea y dermatitis del pañal como las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia. El perfil de seguridad observado en sujetos de 2 semanas a menos de 1 año de edad coincidió con el perfil de seguridad establecido de sujetos adultos y de sujetos pediátricos mayores de 1 año de edad.

Estudio de la profilaxis en sujetos inmunodeprimidos

En un estudio de la profilaxis estacional de 12 semanas en 475 sujetos inmunodeprimidos, incluidos 18 sujetos pediátricos de 1 a 12 años de edad, el perfil de seguridad en los 238 sujetos que recibieron TAMIFLU coincidió con el observado previamente en otros ensayos clínicos sobre la profilaxis de TAMIFLU.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de TAMIFLU posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones se comunican de manera voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia de estas reacciones de forma fiable ni establecer una relación causal entre estas y la exposición a TAMIFLU.

Cuerpo en su totalidad: Hinchazón de la cara o la lengua, alergia, reacciones anafilácticas/anafilactoides, hipotermia.

Dermatológicas: Erupción, dermatitis, urticaria, eccema, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Digestivas: Hepatitis, resultados anormales de las pruebas de función hepática.

Cardíacas: Arritmia.

Gastrointestinales: Hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica.

Neurológicas: Convulsiones.

Metabólicas: Agravamiento de la diabetes.

Psiquiátricas: Conducta anormal, delirio, incluidos síntomas como alucinaciones, agitación, ansiedad, nivel alterado de conciencia, confusión, pesadillas, ideas delirantes [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Vacunas antigripales

No se ha evaluado el uso simultáneo de TAMIFLU con la vacuna antigripal atenuada de administración por vía intranasal. No obstante, debido a la posible interferencia entre estos productos, la vacuna atenuada antigripal no debe administrarse dentro de las 2 semanas antes ni 48 horas después de la administración de TAMIFLU, a menos que esté indicado desde el punto de vista médico. La preocupación sobre una posible interferencia surge de la posibilidad de que los fármacos antivirales inhiban la replicación de virus de vacunas atenuadas. La vacuna antigripal inactivada trivalente puede administrarse en cualquier momento con independencia del uso de TAMIFLU.

Perfil de las interacciones farmacológicas generales para el oseltamivir

La información obtenida de estudios farmacológicos y farmacocinéticos del oseltamivir sugiere que es poco probable que surjan interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

El oseltamivir se convierte ampliamente a carboxilato de oseltamivir mediante la acción de esterasas, ubicadas mayormente en el hígado. En la bibliografía no hay estudios exhaustivos sobre las interacciones farmacológicas que impliquen competencia por las esterasas. La baja unión del oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir a proteínas sugiere que la probabilidad de interacciones de desplazamiento de fármacos es baja.

En estudios *in vitro* se demuestra que ni el oseltamivir ni el carboxilato de oseltamivir es un buen sustrato de las oxidasas P450 de función mixta ni de las glucuroniltransferasas.

Las interacciones farmacológicas clínicamente importantes que implican la competencia por la secreción renal tubular son poco probables debido al margen de seguridad conocido para la mayoría de estos fármacos, las características de eliminación del carboxilato de oseltamivir (filtración glomerular y secreción tubular aniónica)

y la capacidad de excreción de estas vías. La coadministración de probenecid aumenta a aproximadamente el doble la exposición al carboxilato de oseltamivir debido a una disminución en la secreción tubular aniónica activa en el riñón. No obstante, debido a su margen de seguridad, el carboxilato de oseltamivir no requiere ajustes de la dosis cuando se coadministra con probenecid.

No se han observado interacciones farmacocinéticas en la coadministración de oseltamivir con amoxicilina, paracetamol, aspirina, cimetidina, antiácidos (hidróxidos de magnesio y aluminio, y carbonatos de calcio) o warfarina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C de riesgos para el embarazo

No hay datos suficientes en seres humanos en los que se pueda basar una evaluación de riesgo de TAMIFLU para la mujer embarazada o el feto en gestación. Se realizaron estudios sobre el desarrollo embrionario en ratas (50, 250 y 1500 mg/kg/día) y conejos (50, 150 y 500 mg/kg/día) por la vía oral. Las exposiciones relativas con estas dosis fueron 2, 13 y 100 veces la exposición humana en la rata y 4, 8 y 50 veces la exposición humana en el conejo, respectivamente. En estudios farmacocinéticos se indicó que en ambas especies se observó la exposición fetal. En el estudio con ratas, se comunicó toxicidad materna mínima en el grupo de 1500 mg/kg/día. En el estudio con conejos, se observaron toxicidades maternas leves y marcadas en los grupos de 150 y 500 mg/kg/día, respectivamente. Hubo un aumento dependiente de la dosis en los índices de incidencia de distintas anomalías óseas menores y variantes en las crías expuestas en estos estudios. No obstante, el índice de incidencia individual de cada anomalía ósea o variante permaneció dentro de los índices basales de aparición en las especies estudiadas.

Dado que es posible que los estudios sobre la reproducción realizados con animales no anticipen la respuesta en los seres humanos y dado que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, TAMIFLU se debe usar durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el riesgo al que se expondría el feto.

8.3 Madres lactantes

En ratas lactantes, el oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir se excretan en la leche. Se desconoce si el oseltamivir o el carboxilato de oseltamivir se excretan en la leche humana. Por lo tanto, TAMIFLU debe utilizarse solo si el posible beneficio para la madre lactante justifica el riesgo al que se expondría el lactante.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TAMIFLU en el tratamiento de la gripe en pacientes pediátricos menores de 2 semanas de edad. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de TAMIFLU en la profilaxis de la gripe en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

8.5 Uso geriátrico

De la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos de TAMIFLU para el tratamiento de la gripe, el 19% tenía más de 65 años, mientras que el 7% tenía más de 75 años. De la cantidad total de sujetos que participaron en los estudios clínicos de TAMIFLU para la profilaxis de la gripe, el 25% tenía de 65 años en adelante y el 18%, de 75 años en adelante. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, ni se identificaron diferencias en las respuestas entre los sujetos ancianos y los más jóvenes en los informes de otras experiencias clínicas.

Se estableció la seguridad de TAMIFLU en sujetos geriátricos en estudios clínicos en los que se inscribió a 741 sujetos (374 recibieron el placebo y 362 recibieron TAMIFLU). Se observó cierta variabilidad estacional en los resultados de la eficacia clínica [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

Se demostraron la seguridad y la eficacia en residentes ancianos de asilos que tomaron TAMIFLU durante un máximo de 42 días para la prevención de la gripe. Muchas de estas personas tenían cardiopatía y/o enfermedad respiratoria y la mayoría había recibido la vacuna esa temporada [consulte *Estudios clínicos (14.2)*].

8.6 Insuficiencia renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de la creatinina sérica de entre 10 y 30 ml/min [consulte *Posología y administración (2.4)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. No se dispone de pautas posológicas recomendadas para pacientes con nefropatía en fase terminal que reciben hemodiálisis habitual o tratamiento continuo con diálisis peritoneal.

8.7 Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se han evaluado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte *Posología y administración (2.5)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

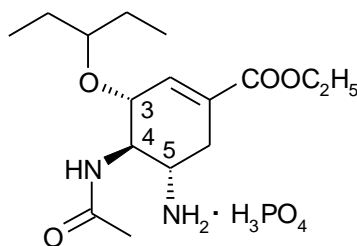
10 SOBREDOSIS

Se han comunicado sobredosis de TAMIFLU en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. En la mayoría de los casos en los que se comunicaron sobredosis, no se observaron eventos adversos. Los eventos adversos comunicados luego de la sobredosis fueron de naturaleza similar a los observados con dosis terapéuticas de TAMIFLU [consulte *Reacciones adversas (6)*].

11 DESCRIPCIÓN

TAMIFLU (fosfato de oseltamivir) está disponible en cápsulas que contienen 30, 45 o 75 mg de oseltamivir para administración oral en forma de fosfato de oseltamivir, y en polvo para suspensión oral que, cuando se prepara con agua tal como se indica, contiene 6 mg/ml de oseltamivir base. Además del principio activo, cada cápsula contiene almidón pregelatinizado, talco, povidona K30, croscarmelosa sódica y estearilfumarato de sodio. La cubierta de la cápsula de 30 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo. La cubierta de la cápsula de 45 mg contiene gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro negro. La cubierta de la cápsula de 75 mg contiene gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo. Cada cápsula está impresa con tinta azul, que contiene azul FD&C n.º 2 como colorante. Además del principio activo, el polvo para suspensión oral contiene sorbitol, citrato monosódico, goma xantana, dióxido de titanio, saborizante de tutti-frutti, benzoato de sodio y sacarina sódica.

El fosfato de oseltamivir es un sólido cristalino blanco con la denominación química fosfato de (3R,4R,5S)-4-acetilamino-5-amino-3(1-etilpropoxi)-1-ciclohexen-1-carboxilato de etilo (1:1). La fórmula química es $C_{16}H_{28}N_2O_4$ (base libre). El peso molecular es de 312.4 para la base libre de oseltamivir y de 410.4 para la sal de fosfato de oseltamivir. La fórmula estructural es la siguiente:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El oseltamivir es un fármaco antiviral [consulte *Microbiología (12.4)*].

12.3 Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

El oseltamivir se absorbe fácilmente del tubo digestivo tras la administración oral de fosfato de oseltamivir y se convierte ampliamente a carboxilato de oseltamivir mayormente mediante esterasas hepáticas. Al menos el 75% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica en forma de carboxilato de oseltamivir. La exposición al oseltamivir es menor del 5% de la exposición total tras la administración por vía oral (consulte Tabla 6).

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos medios (% CV) del oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir tras la administración de múltiples dosis de cápsulas de 75 mg dos veces al día (n = 20)

Parámetro	Oseltamivir	Carboxilato de oseltamivir
C _{máx} (ng/ml)	65 (26)	348 (18)
ABC _{0-12h} (ng·h/ml)	112 (25)	2719 (20)

Las concentraciones plasmáticas del carboxilato de oseltamivir son proporcionales a dosis de hasta 500 mg administradas dos veces al día.

La coadministración con alimentos no tiene efectos significativos sobre la concentración plasmática máxima (551 ng/ml en ayunas y 441 ng/ml después de comer) y el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (6218 ng·h/ml en ayunas y 6069 ng·h/ml después de comer) del carboxilato de oseltamivir.

Distribución

Tras la administración intravenosa en 24 sujetos, el volumen de distribución (V_{ec}) del carboxilato de oseltamivir osciló entre 23 y 26 litros.

La unión del carboxilato de oseltamivir a las proteínas plasmáticas humanas es baja (3%). La unión del oseltamivir a las proteínas plasmáticas humanas es del 42%, lo que no es suficiente para producir interacciones farmacológicas significativas relacionadas con el desplazamiento.

Metabolismo

El oseltamivir se convierte ampliamente a carboxilato de oseltamivir mediante la acción de esterasas, ubicadas mayormente en el hígado. Ni el oseltamivir ni el carboxilato de oseltamivir son un sustrato o inhibidor de las isoformas del citocromo P450.

Eliminación

El oseltamivir absorbido se elimina principalmente (> 90%) mediante la conversión a carboxilato de oseltamivir. Las concentraciones plasmáticas del oseltamivir disminuyeron con una semivida de 1 a 3 horas en la mayoría de los sujetos tras la administración oral. El carboxilato de oseltamivir no sufre metabolismo ulterior y se elimina en la orina. Las concentraciones plasmáticas del carboxilato de oseltamivir disminuyeron con una semivida de 6 a 10 horas en la mayoría de los sujetos tras la administración oral. El carboxilato de oseltamivir se elimina completamente (> 99%) mediante excreción renal. El aclaramiento renal (18.8 l/h) supera la tasa de filtración glomerular (7.5 l/h), lo que indica que ocurre secreción tubular además de filtración glomerular. En las heces se elimina menos del 20% de una dosis oral radiomarcada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La administración de 100 mg de fosfato de oseltamivir dos veces al día durante 5 días a sujetos con distintos grados de insuficiencia renal mostró que la exposición al carboxilato de oseltamivir es inversamente proporcional a la disminución de la función renal. En la Tabla 7 se describen las exposiciones del carboxilato de

oseltamivir en sujetos con una función renal normal y sujetos con disfunción renal a los que se les administraron distintos esquemas de dosis de oseltamivir.

Tabla 7 Exposiciones del carboxilato de oseltamivir en sujetos con aclaramiento normal y disminuido de creatinina sérica

Parámetro	Función renal normal			Disfunción renal				
	75 mg una vez al día	75 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día	Aclaramiento de creatinina < 10 ml/min		Aclaramiento de creatinina > 10 y < 30 ml/min		
				Diálisis peritoneal continua ambulatoria	Hemodiálisis			
				30 mg por semana	30 mg cada dos ciclos de HD	75 mg al día	75 mg cada dos días	30 mg al día
C _{máx}	259*	348*	705*	766	850	1638	1175	655
C _{mín}	39*	138*	288*	62	48	864	209	346
ABC ₄₈ †	7476*	10876*	21864*	17381	12429	62636	21999	25054

*Valores observados. Todos los demás valores son pronósticos.

†ABC normalizada a 48 horas.

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos, la exposición al carboxilato de oseltamivir no varió en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada [consulte *Posología y administración (2.5)* y *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Sujetos pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

Se evaluó la farmacocinética del oseltamivir y del carboxilato de oseltamivir en un estudio farmacocinético de dosis única en sujetos pediátricos de 5 a 16 años de edad (n = 18) y en una pequeña cantidad de sujetos pediátricos de 3 a 12 años de edad (n = 5) inscritos en un ensayo clínico. Los sujetos pediátricos más jóvenes eliminaron el profármaco y el metabolito activo más rápidamente que los sujetos adultos, lo que redujo la exposición con una dosis determinada en mg/kg. En el caso del carboxilato de oseltamivir, el aclaramiento total aparente disminuye linealmente a medida que aumenta la edad (hasta 12 años). La farmacocinética del oseltamivir en sujetos pediátricos mayores de 12 años es similar a la de sujetos adultos.

Sujetos pediátricos (de 2 semanas a menos de 1 año de edad)

Se evaluó la farmacocinética del oseltamivir y del carboxilato de oseltamivir en dos estudios abiertos de sujetos pediátricos menores de un año de edad (n = 122) infectados por gripe. El aclaramiento aparente del metabolito activo disminuye a medida que disminuye la edad en sujetos menores de 1 año. Sin embargo, se prevé que la exposición del oseltamivir y del carboxilato de oseltamivir tras una dosis de 3 mg/kg en sujetos menores de 1 año de edad estará dentro de las exposiciones observadas en adultos y adolescentes que reciben 75 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día.

Pacientes geriátricos

La exposición al carboxilato de oseltamivir en estado de equilibrio fue del 25 al 35% más alta en sujetos geriátricos (intervalo etario: 65 a 78 años) que en adultos jóvenes a los que se les administraron dosis similares de oseltamivir. Las semividas observadas en los sujetos geriátricos fueron similares a las observadas en adultos jóvenes. En función de la exposición y la tolerabilidad al fármaco, no es necesario ajustar la dosis de tratamiento o profilaxis en pacientes geriátricos [consulte *Posología y administración (2.6)*].

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

El fosfato de oseltamivir es un profármaco éster etílico que requiere la hidrólisis del éster para convertirse en la forma activa carboxilato de oseltamivir. El carboxilato de oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la gripe que afecta la liberación de partículas virales.

Actividad antiviral

Se determinó la actividad antiviral y la actividad inhibidora de la neuraminidasa del carboxilato de oseltamivir frente a cepas de laboratorio y cepas clínicas aisladas del virus de la gripe en ensayos de cultivo celular y bioquímicos. Las concentraciones del carboxilato de oseltamivir requeridas para la inhibición del virus de la gripe en cultivo celular fueron muy variables según el método de ensayo utilizado y el virus evaluado. Las concentraciones eficaces del 50% y 90% (CE₅₀ y CE₉₀) estuvieron en el intervalo de 0.0008 µM a > 35 µM y de 0.004 µM a > 100 µM, respectivamente (1 µM = 0.284 µg/ml). Los valores de la mediana de CI₅₀ del oseltamivir frente a las cepas clínicas aisladas del virus de la gripe A/H1N1, gripe A/H3N2 y gripe B fueron de 2.5 nM (intervalo: 0.93-4.16 nM, N = 74), 0.96 nM (intervalo: 0.13-7.95 nM, N = 774) y 60 nM (20-285 nM, N = 256), respectivamente, en un ensayo de neuraminidasa con un sustrato MUNANA marcado con fluorescencia. No se ha establecido la relación entre la actividad antiviral en cultivo celular, la actividad inhibidora en el ensayo de neuraminidasa y la inhibición de la replicación del virus de la gripe en seres humanos.

Resistencia

Se recuperaron cepas aisladas del virus de la gripe A con disminución de la sensibilidad al carboxilato de oseltamivir mediante pasos sucesivos del virus en cultivo celular en presencia de concentraciones crecientes de carboxilato de oseltamivir, a partir de cepas clínicas aisladas obtenidas durante el tratamiento con el oseltamivir y a partir de cepas virales aisladas obtenidas durante estudios de vigilancia en la comunidad. Las sustituciones aminoacídicas en la neuraminidasa viral y/o proteínas hemaglutininas pueden reducir la sensibilidad del virus de la gripe a la inhibición lograda por el carboxilato de oseltamivir. En la Tabla 8 se resumen los cambios en la neuraminidasa viral que se han asociado a una disminución de la sensibilidad al carboxilato de oseltamivir. Se desconocen las repercusiones clínicas de esta disminución de la sensibilidad. Entre las sustituciones de hemaglutinina asociadas a la resistencia al oseltamivir figuran A28T y R124M en la gripe A H3N2 y H154Q en H1N9, un virus humano/aviar reagrupado.

Tabla 8 Sustituciones aminoacídicas de la neuraminidasa asociadas a una disminución de la sensibilidad al oseltamivir

Sustitución aminoacídica*	Fuente
Gripe A N1 (numeración de N1 entre paréntesis)	
I117V (I117V)	Publicación
E119V (E119V)	Publicación
R152K (R152K)	Publicación
Y155H (Y155H)	Publicación
F173V (F174V)	Publicación
D198G/N (D199G/N)	Ensayo clínico de Roche, publicación
I222K/R/T/V (I223K/R/T/V)	Publicación
S246N (S247N)	Publicación
G248R+I266V (G249R+I267V)	Publicación
H274Y (H275Y)	Ensayo clínico de Roche, publicación
N294S (N295S)	Publicación
Q312R+I427T (Q313R+I427T)	Publicación
N325K (N325K)	Publicación
R371K (R368K)	Publicación
Gripe A N2	
E41G	Publicación
E119I/V	Ensayo clínico de Roche, publicación
D151V	Publicación
I222L/V	Publicación
Q226H	Publicación
Eliminación SASG245-248	Ensayo clínico de Roche, publicación
S247P	Publicación
R292K	Ensayos clínicos de Roche, publicación
N294S	Publicación
Gripe B (numeración B entre paréntesis)	
E119A (E117A)	Publicación
P141S (P139S)	Publicación
G142R (G140R)	Publicación
R152K (R150K)	Publicación
D198E/N/Y (D197E/N/Y)	Publicación
I222L/T/V (I221L/T/V)	Publicación
A246D/S/T (A245D/S/T)	Ensayo clínico de Roche, publicación
H274Y (H273Y)	Publicación
N294S (N294S)	Publicación
R371K (R374K)	Publicación
G402S (G407S)	Publicación

* Toda la numeración es N2, excepto donde se indica

La selección de virus de la gripe A resistentes al oseltamivir puede ocurrir con mayor frecuencia en niños. Se ha detectado resistencia asociada al tratamiento con oseltamivir en estudios del tratamiento pediátrico, con incidencias del 27 al 37% y del 3 al 18% (3/11 a 7/19 y 1/34 a 9/50 de cepas aisladas después del tratamiento, respectivamente) para gripe A/H1N1 y gripe A/H3N2, respectivamente. La frecuencia de la selección de resistencia al oseltamivir y la prevalencia de tal virus resistente puede variar según la estación y la región geográfica.

Se han observado cepas de gripe estacional circulantes que expresan sustituciones asociadas a resistencia de la neuraminidasa en personas que no han recibido tratamiento con oseltamivir. La sustitución H275Y asociada a resistencia al oseltamivir se halló en > 99% de las cepas aisladas del virus de la gripe H1N1 circulantes en EE. UU. en 2008. La gripe H1N1 (“gripe porcina”) de 2009 tuvo una sensibilidad prácticamente uniforme al oseltamivir. Los médicos prescriptores de TAMIFLU deben considerar la información disponible de los CDC sobre los perfiles de sensibilidad a fármacos antigripales y los efectos de los tratamientos al decidir si es adecuado usarlo.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre el oseltamivir y el zanamivir en ensayos bioquímicos de la neuraminidasa. Las sustituciones H275Y (numeración de N1) o N294S (numeración de N2) asociadas a resistencia al oseltamivir observadas en el subtipo N1 de neuraminidasa, y las sustituciones E119V o N294S asociadas a resistencia al oseltamivir observadas en el subtipo N2 (numeración de N2) se asocian a una disminución de la sensibilidad al oseltamivir pero no al zanamivir. Las sustituciones Q136K y K150T asociadas a resistencia al zanamivir observadas en la neuraminidasa N1, o las sustituciones S250G asociadas a resistencia al zanamivir observadas en la gripe B disminuyen la sensibilidad al zanamivir pero no al oseltamivir. La sustitución R292K asociada a resistencia al oseltamivir observada en N2, y las sustituciones I222T, D198E/N, R371K o G402S asociadas a resistencia al oseltamivir observadas en la neuraminidasa de la gripe B disminuyen la sensibilidad tanto al oseltamivir como al zanamivir. Estos ejemplos no representan una lista exhaustiva de sustituciones asociadas a resistencia cruzada; los médicos prescriptores deben considerar la información disponible de los CDC sobre los perfiles de sensibilidad a fármacos antigripales y los efectos de los tratamientos al decidir si es adecuado recetar TAMIFLU.

No se ha identificado ninguna sustitución aminoacídica que pueda conferir resistencia cruzada entre la clase de inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir) y la clase de inhibidores de canales iónicos M2 (amantadina, rimantadina). Sin embargo, un virus puede ser portador de una sustitución asociada a inhibidores de la neuraminidasa en la neuraminidasa y una sustitución asociada al inhibidor de canales iónicos M2 en M2 y puede, por lo tanto, ser resistente a ambas clases de inhibidores. No se ha establecido la importancia clínica de las evaluaciones de resistencia cruzada fenotípica.

Respuesta inmunitaria

No se ha realizado ningún estudio sobre interacciones de la vacuna antigripal/oseltamivir. En estudios de gripe contraída naturalmente y experimental, el tratamiento con TAMIFLU no afectó la respuesta normal de anticuerpos humorales a la infección.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, alteración de la fertilidad

En estudios de 2 años sobre carcinogenia en ratones y en ratas a los que se les administraron dosis orales diarias del profármaco fosfato de oseltamivir de hasta 400 mg/kg y 500 mg/kg, respectivamente, el profármaco y la forma activa carboxilato de oseltamivir no indujeron aumentos estadísticamente significativos en tumores con respecto a los controles. Las exposiciones diarias máximas medias al profármaco en ratones y ratas fueron aproximadamente 130 y 320 veces mayores, respectivamente, que las de los seres humanos en la dosis clínica propuesta en función de comparaciones del ABC. Los respectivos márgenes de seguridad de las exposiciones al carboxilato de oseltamivir activo fueron de 15 y 50 veces.

Se determinó que el oseltamivir no es mutágeno en la prueba de Ames y el ensayo de aberración cromosómica de linfocito humano con y sin activación enzimática, y produjo resultados negativos en la prueba de micronúcleos de ratón. El fármaco produjo resultados positivos en una prueba de transformación celular de embrión de hámster sirio (SHE). El carboxilato de oseltamivir no fue mutágeno en la prueba de Ames y el ensayo de linfoma de ratón L5178Y con y sin activación enzimática, y produjo resultados negativos en la prueba de transformación celular de SHE.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administraron dosis del oseltamivir a 50, 250 y 1500 mg/kg/día a ratas hembra durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y hasta el día 6 de la gestación. Se administró la dosis a ratas macho por 4 semanas antes del apareamiento, durante el apareamiento y durante 2 semanas luego del apareamiento. No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño del apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano en ningún nivel de dosis. La dosis más alta fue aproximadamente 100 veces la exposición sistémica en seres humanos (ABC_{0-24h}) del carboxilato de oseltamivir.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

La administración oral única de ≥ 657 mg/kg de oseltamivir causó toxicidad, incluida la muerte, en ratas jóvenes de 7 días de vida, pero no tuvo efectos en ratas adultas. No se observó toxicidad luego de la administración repetida de hasta 500 mg/kg de oseltamivir a crías de rata en desarrollo de 7 a 21 días de vida. Esta dosis de 500 mg/kg fue aproximadamente 280 y 14 veces la exposición sistémica en seres humanos (ABC_{0-24h}) del oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir, respectivamente. Se desconoce la pertinencia clínica para bebés pequeños del hallazgo del estudio en crías de rata.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento de la gripe

Sujetos adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad)

Se realizaron dos ensayos clínicos doblemente enmascarados, controlados con placebo: uno en EE. UU. y uno fuera de EE. UU. Los sujetos reunían los requisitos para estos ensayos si tenían fiebre > 100 °F, acompañada de al menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y al menos un síntoma sistémico (mialgia, escalofríos/sudor, malestar, cansancio o dolor de cabeza) y se sabía que el virus de la gripe estaba circulando en la comunidad. Asimismo, se les permitió a todos los sujetos inscritos en los ensayos tomar medicamentos para bajar la fiebre.

De los 1355 sujetos inscritos en estos dos ensayos, 849 (63%) sujetos estaba infectados por gripe (intervalo etario: 18 a 65 años; mediana de edad: 34 años; 52% de sexo masculino; 90% de raza blanca; 31% fumadores). De los 849 sujetos infectados por gripe, el 95% estaba infectado por gripe A, el 3% por gripe B y el 2% por gripe de tipo desconocido.

Se inició el tratamiento con TAMIFLU dentro de las 40 horas del inicio de los síntomas. Los sujetos participantes en los ensayos debieron autoevaluarse los síntomas relacionados con la gripe como “ninguno”, “leves”, “moderados” o “graves”. El tiempo hasta la mejoría se calculó desde el momento del inicio del tratamiento hasta el momento en que todos los síntomas (congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores, cansancio, dolores de cabeza y escalofríos/sudores) se evaluaron como “ninguno” o “leve”. En ambos estudios, con la dosis recomendada de 75 mg de TAMIFLU dos veces al día durante 5 días, hubo una reducción de 1.3 días en la mediana de tiempo hasta la mejoría en los sujetos infectados por gripe que recibieron TAMIFLU en comparación con los sujetos que recibieron el placebo. Los análisis de subgrupos de estos estudios por sexo no mostraron diferencias en el efecto del tratamiento con TAMIFLU en hombres y mujeres.

En el tratamiento de la gripe, no se demostró mayor eficacia en los sujetos que recibieron tratamiento con 150 mg de TAMIFLU dos veces al día durante 5 días.

Sujetos geriátricos

Se realizaron tres ensayos doblemente enmascarados y controlados con placebo del tratamiento en sujetos ≥ 65 años de edad en tres estaciones consecutivas. Los criterios de inscripción fueron similares a los de ensayos en adultos excepto la fiebre que se definió como > 97.5 °F. De los 741 sujetos inscritos, 476 (65%) estaban infectados por gripe. De los 476 sujetos infectados por gripe, el 95% estaba infectado por gripe tipo A y el 5%, por gripe tipo B.

En el análisis combinado, con la dosis recomendada de 75 mg de TAMIFLU dos veces al día durante 5 días, hubo una reducción de 1 día en la mediana de tiempo hasta la mejoría en los sujetos infectados por gripe que

recibieron TAMIFLU en comparación con los que recibieron el placebo (p = NS). Sin embargo, la magnitud del efecto del tratamiento varió entre estudios.

Sujetos pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

Se realizó un ensayo doblemente enmascarado y controlado con placebo del tratamiento en sujetos pediátricos de 1 a 12 años (mediana de edad: 5 años), que tenían fiebre (> 100 °F) más un síntoma respiratorio (tos o coriza) cuando se sabía que el virus de la gripe estaba circulando en la comunidad. De los 698 sujetos inscritos en este ensayo, 452 (65%) estaban infectados por gripe (50% de sexo masculino; 68% de raza blanca). De los 452 sujetos infectados por gripe, el 67% estaba infectado por gripe A y el 33%, por gripe B.

El criterio principal de valoración en este estudio fue el tiempo hasta la desaparición de la enfermedad, el cual fue un criterio combinado que requirió el cumplimiento de 4 condiciones distintas: alivio de la tos, alivio de la coriza, resolución de la fiebre y la opinión de los padres en cuanto a la recuperación de la salud y las actividades normales. El tratamiento con 2 mg/kg de TAMIFLU dos veces al día, comenzado dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, redujo significativamente el tiempo total combinado hasta la desaparición de la enfermedad en 1.5 días en comparación con el placebo. Los análisis de subgrupos de este estudio por sexo no mostraron diferencias en el efecto del tratamiento con TAMIFLU en sujetos pediátricos de sexo femenino y masculino.

Sujetos pediátricos (de 2 semanas a menos de 1 año de edad)

Mediante dos ensayos abiertos se evaluaron la seguridad y la farmacocinética del oseltamivir y el carboxilato de oseltamivir en pacientes pediátricos de 2 semanas a menos de 1 año de edad infectados por gripe (incluidos bebés prematuros de al menos 36 semanas de gestación). Los sujetos recibieron TAMIFLU en dosis de 2 a 3.5 mg/kg dos veces al día durante 5 días en función de su edad. Estos ensayos clínicos no se diseñaron para evaluar la eficacia clínica ni la respuesta virológica.

De los 136 sujetos menores de 1 año inscritos y a quienes se trató en los ensayos, la mayoría fueron de sexo masculino (55%), blancos (79%), no hispanos (74%), nacidos a término (76%) e infectados por gripe A (80%). Los datos farmacocinéticos indicaron que una dosis de 3 mg/kg dos veces al día en sujetos pediátricos de 2 semanas a menos de 1 año de edad proporcionó concentraciones de TAMIFLU similares o superiores a las observadas en sujetos pediátricos mayores y adultos que recibieron la dosis aprobada y, por extrapolación, se prevé que proporcione una eficacia similar. Los ensayos aportaron datos de seguridad adecuados para respaldar esta selección de dosis [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

14.2 Profilaxis de la gripe

Sujetos adultos y adolescentes (a partir de los 13 años de edad)

La eficacia de TAMIFLU en la prevención de la gripe contraída naturalmente se ha demostrado en tres estudios de la profilaxis estacional y en un estudio de la profilaxis luego de la exposición en entornos domiciliarios. El parámetro de la eficacia principal para todos estos estudios fue la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio. La gripe clínica confirmada en laboratorio se definió como una temperatura oral ≥ 99.0 °F/37.2 °C más al menos un síntoma respiratorio (tos, dolor de garganta, congestión nasal) y al menos un síntoma inespecífico (molestias y dolor, cansancio, dolor de cabeza, escalofríos/sudores) registrados dentro de 24 horas, más un resultado positivo para una cepa aislada del virus o un aumento de cuatro veces en las valoraciones de anticuerpos contra el virus con respecto al inicio.

En un análisis combinado de dos estudios de la profilaxis estacional en adultos sanos no vacunados (de 13 a 65 años de edad), 75 mg de TAMIFLU una vez al día tomado durante 42 días durante un brote extrahospitalario redujo la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio del 5% (25/519) para el grupo del placebo al 1% (6/520) para el grupo de TAMIFLU.

En un estudio de la profilaxis estacional en ancianos residentes en hogares con personal de enfermería especializado, 75 mg de TAMIFLU una vez al día tomado durante 42 días redujo la incidencia de gripe clínica

confirmada en laboratorio del 4% (12/272) para el grupo del placebo a < 1% (1/276) para el grupo de TAMIFLU. Aproximadamente el 80% de esta población anciana estaba vacunado, el 14% de los sujetos padecía trastornos obstructivos crónicos de las vías respiratorias y el 43% tenía cardiopatías.

En un estudio de la profilaxis posterior a la exposición en contactos convivientes (≥ 13 años de edad) de un caso índice, 75 mg de TAMIFLU una vez al día administrado dentro de los 2 días del inicio de los síntomas en el caso índice y continuado durante 7 días redujo la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio del 12% (24/200) en el grupo del placebo al 1% (2/205) para el grupo de TAMIFLU. Los casos índice no recibieron TAMIFLU en el estudio.

Sujetos pediátricos (de 1 a 12 años de edad)

La eficacia de TAMIFLU en la prevención de la gripe contraída naturalmente se ha demostrado en un estudio abierto, aleatorizado de la profilaxis luego de la exposición en entornos domiciliarios que incluyó a sujetos pediátricos de 1 a 12 años, tanto en calidad de casos índice como en calidad de contactos de la familia. Todos los casos índice en este estudio recibieron tratamiento. El parámetro de la eficacia principal para este estudio fue la incidencia de gripe clínica en los convivientes confirmada en laboratorio. La gripe clínica confirmada en laboratorio se definió como temperatura oral ≥ 100 °F/37.8 °C más tos y/o coriza registradas dentro de las 48 horas, más un resultado positivo para una cepa aislada del virus o un aumento de cuatro veces o mayor en las valoraciones de anticuerpos contra el virus con respecto al inicio o en las visitas por enfermedad. Entre los contactos convivientes de 1 a 12 años de edad que aún no estaban diseminando el virus en el inicio, de 30 a 60 mg de TAMIFLU para suspensión oral tomado una vez al día durante 10 días redujo la incidencia de gripe clínica confirmada en laboratorio del 17% (18/106) en el grupo que no recibía profilaxis al 3% (3/95) en el grupo que sí la recibía.

Sujetos inmunodeprimidos

Se realizó un estudio doblemente enmascarado y controlado con placebo sobre la profilaxis estacional de la gripe en 475 sujetos inmunodeprimidos (incluidos 18 sujetos pediátricos de 1 a 12 años de edad) que habían recibido un trasplante de órganos sólidos (n = 388; hígado; riñón; hígado y riñón) o un trasplante de células madre hematopoyéticas (n = 87). La mediana de tiempo desde el trasplante en los receptores del trasplante de órganos sólidos fue de 1105 días para el grupo del placebo y de 1379 días para el grupo del oseltamivir. La mediana de tiempo desde el trasplante en los receptores del trasplante de células madre hematopoyéticas fue de 424 días para el grupo del placebo y de 367 días para el grupo del oseltamivir. Aproximadamente el 40% de los sujetos recibió la vacuna antigripal antes de ingresar al estudio. El criterio principal de valoración de la eficacia para este estudio fue la incidencia de gripe clínica confirmada, definida como temperatura oral > 99.0 °F/37.2 °C más tos y/o coriza, registradas dentro de las 24 horas, más un cultivo viral positivo o un aumento de cuatro veces en las valoraciones de los anticuerpos contra el virus con respecto al inicio. La incidencia de gripe clínica confirmada fue del 3% (7/238) en el grupo que no recibió TAMIFLU y del 2% (5/237) en el grupo que recibió TAMIFLU; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se realizó un segundo análisis con los mismos síntomas clínicos y RT-PCR para la confirmación de laboratorio de la gripe. Entre los sujetos que aún no estaban diseminando el virus en el inicio, la incidencia de gripe clínica confirmada por RT-PCR fue del 3% (7/231) en el grupo que no recibió TAMIFLU y < 1% (1/232) en el grupo que sí lo recibió.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Cápsulas de TAMIFLU

Cápsulas de 30 mg (equivalente de 30 mg de base libre de la sal fosfato): cápsulas de gelatina dura color amarillo claro. En el cuerpo amarillo claro está impreso “ROCHE” en azul, y en la tapa color amarillo claro está impreso “30 mg” en azul. Disponible en blísteres de 10 (NDC 0004-0802-85).

Cápsulas de 45 mg (equivalente de 45 mg de base libre de la sal fosfato): cápsulas de gelatina dura color gris. En el cuerpo gris está impreso “ROCHE” en azul, y en la tapa color gris está impreso “45 mg” en azul. Disponible en blísteres de 10 (NDC 0004-0801-85).

Cápsulas de 75 mg (equivalente de 75 mg de base libre de la sal fosfato): cápsulas de gelatina dura color gris/amarillo claro. En el cuerpo gris está impreso “ROCHE” en azul, y en la tapa color amarillo claro está impreso “75 mg” en azul. Disponible en blísteres de 10 (NDC 0004-0800-85).

Conservación

Conserve las cápsulas a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones de 15 ° a 30 °C (59 ° a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

TAMIFLU para suspensión oral

Se presenta como una mezcla de polvo blanco en un frasco de vidrio. Tras la preparación, la mezcla de polvo produce una suspensión oral blanca sabor a tutti-frutti. Tras la preparación con 55 ml de agua, cada frasco proporciona un volumen utilizable de 60 ml de suspensión oral equivalente a 360 mg de oseltamivir base (6 mg/ml). (NDC 0004-0822-05).

Conservación

Conserve el polvo seco a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones de 15 ° a 30 °C (59 ° a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

Conserve la suspensión preparada en un refrigerador durante un máximo de 17 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F). No la congele. Como alternativa, conserve la suspensión preparada durante un máximo de 10 días a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones de 15 a 30 °C (59 a 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Consulte el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

17.1 Información para el paciente

Se debe informar a los pacientes y/o cuidadores sobre el riesgo de reacciones alérgicas graves (incluida anafilaxia) o reacciones graves de la piel, y que deben suspender el tratamiento con TAMIFLU y buscar atención médica inmediata ante cualquier certeza o sospecha de reacción pseudoalérgica.

Se debe informar a los pacientes y/o cuidadores sobre el riesgo de eventos neuropsiquiátricos en pacientes con gripe. Los pacientes deben comunicarse con su médico si presentan signos de conducta anormal mientras reciben TAMIFLU. El médico determinará si se debe continuar el tratamiento con TAMIFLU.

Indique a los pacientes que comiencen el tratamiento con TAMIFLU lo antes posible a partir de la primera aparición de síntomas de la gripe. Asimismo, la prevención debe comenzar lo antes posible tras la exposición, según la recomendación de un médico.

Indique a los pacientes que tomen cualquier dosis omitida ni bien lo recuerden, salvo si falta poco para tomar la próxima dosis programada (2 horas o menos), y que luego continúen tomando TAMIFLU en los horarios habituales.

TAMIFLU no es un sustituto de la vacuna antigripal. Los pacientes deben seguir recibiendo una vacuna antigripal anual según lo indiquen las pautas sobre prácticas de vacunación.

Un frasco de TAMIFLU para suspensión oral contiene unos 11 g de sorbitol. Una dosis de 75 mg de TAMIFLU para suspensión oral proporciona 2 g de sorbitol. Para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, esta cantidad sobrepasa el límite máximo diario de sorbitol y puede causar dispepsia y diarrea.

Tamiflu® (fosfato de oseltamivir)

Distribuido por:

Genentech, Inc.

Miembro del grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990,

EE. UU.

©2014 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados

Licenciante:

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, California 94404

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TAMIFLU® (tá-mi-flu)
(fosfato de oseltamivir)
cápsulas, para uso oral

TAMIFLU® (tá-mi-flu)
(fosfato de oseltamivir)
para suspensión oral

¿Qué es TAMIFLU?

TAMIFLU es un medicamento de venta con receta indicado para:

- tratar la gripe en personas de 2 semanas de edad en adelante que han tenido síntomas de gripe durante no más de dos días;
- prevenir la gripe en personas de 1 año de edad en adelante.

Se desconoce si TAMIFLU es:

- eficaz en personas que comienzan a recibir el tratamiento después de 2 días de presentar síntomas de gripe;
- eficaz para el tratamiento de la gripe en personas que tienen problemas cardíacos o problemas respiratorios prolongados (crónicos);
- eficaz para el tratamiento o la prevención de la gripe en personas inmunodeprimidas, es decir, que tienen el sistema inmunitario debilitado;
- seguro y eficaz para el tratamiento de la gripe en niños menores de 2 semanas de edad;
- seguro y eficaz en la prevención de la gripe en niños menores de 1 año de edad.

TAMIFLU no trata ni previene enfermedades causadas por otras infecciones que no sean el virus de la gripe.

TAMIFLU no previene las infecciones bacterianas que pueden aparecer con la gripe.

TAMIFLU no reemplaza a la vacuna antigripal. Consulte con su profesional médico sobre cuándo debe comenzar a recibir una vacuna antigripal anual.

¿Quiénes no deben tomar TAMIFLU?

No tome TAMIFLU si le tiene alergia al fosfato de oseltamivir o a cualquiera de los componentes de TAMIFLU. **Consulte la lista completa de componentes de TAMIFLU al final de este folleto.**

¿Qué debo decirle a mi profesional médico antes de tomar TAMIFLU?

Antes de tomar TAMIFLU, dígame a su profesional médico si usted:

- tiene dificultad para tragar las cápsulas de TAMIFLU;

- tiene problemas de los riñones;
- tiene antecedentes de intolerancia a la fructosa (azúcar de la fruta). TAMIFLU contiene sorbitol y puede causar malestar estomacal y diarrea en personas intolerantes a la fructosa;
- tiene cualquier otro problema de salud;
- está embarazada o tiene la intención de quedar embarazada. Se desconoce si TAMIFLU dañará a un bebé en gestación;
- está amamantando o tiene intenciones de amamantar. Se desconoce si TAMIFLU pasa a la leche materna. Usted y su profesional médico deben decidir si va a tomar TAMIFLU mientras amamanta.

Informe a su profesional médico de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que usa. Mantenga una lista de los mismos para mostrársela a su profesional médico y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar TAMIFLU?

- Tome TAMIFLU exactamente como se lo indique su profesional médico.
- Tome TAMIFLU con o sin alimentos. Es menos probable que sienta malestar estomacal si toma TAMIFLU con alimentos.
- Si omite una dosis de TAMIFLU, tómela tan pronto como lo recuerde. Si faltan menos de 2 horas para su dosis siguiente, no tome la dosis omitida. Tome su dosis siguiente de TAMIFLU a la hora programada. No tome 2 dosis al mismo tiempo.
- Si TAMIFLU para suspensión oral no está disponible o usted no puede tragar las cápsulas de TAMIFLU, el profesional médico podría indicarle que abra las cápsulas de TAMIFLU y mezcle su contenido con líquidos endulzados como jarabe de chocolate (con o sin azúcar), almíbar de maíz, glasé de caramelo o azúcar morena clara (disuelta en agua).
- **Si el profesional médico le indicó que tome suspensión oral de TAMIFLU o que abra las cápsulas de TAMIFLU, lea las instrucciones de uso detalladas que aparecen al final de este folleto. Si tiene alguna pregunta, consulte con su farmacéutico.**

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de TAMIFLU?

TAMIFLU puede producir efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Reacciones graves de alergia y de la piel.** TAMIFLU puede causar graves reacciones de alergia y de la piel. Deje de tomar TAMIFLU y busque atención médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas:
 - erupción cutánea o urticaria
 - formación de ampollas y descamación de la piel
 - ampollas o llagas en la boca
 - picazón
 - hinchazón de la cara, los ojos, los labios, la lengua o la garganta

- dificultad para respirar
- dolor u opresión en el pecho
- **Cambio en la conducta.** Las personas, en especial los niños, que tienen gripe pueden presentar problemas del sistema nervioso y conducta anormal que pueden ocasionar la muerte. Durante el tratamiento con TAMIFLU, informe de inmediato a su profesional médico si usted o su hijo tienen confusión, problemas del habla, temblores o convulsiones, o si comienzan a oír voces o a ver cosas que en realidad no existen (alucinaciones).

Entre los efectos secundarios más frecuentes de TAMIFLU cuando se toma para tratar la gripe figuran náuseas y vómitos.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de TAMIFLU cuando se toma para prevenir la gripe figuran náuseas, vómitos, diarrea y dolor estomacal (abdomen).

Informe al profesional médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TAMIFLU.

Llame a su médico para pedirle consejo profesional sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar TAMIFLU?

- Conserve las cápsulas de TAMIFLU a temperatura ambiente, entre 68 y 77 °F (20 y 25 °C).
- Conserve TAMIFLU para suspensión oral en el refrigerador hasta 17 días, a una temperatura de entre 36 y 46 °F (2 y 8 °C).
- Conserve TAMIFLU para suspensión oral hasta 10 días a temperatura ambiente, entre 68 y 77 °F (20 y 25 °C).
- Deseche de manera segura todo TAMIFLU sobrante que esté vencido o que ya no se necesite.

Mantenga TAMIFLU y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de TAMIFLU.

A veces los medicamentos se recetan para fines diferentes de los mencionados en el folleto de información para el paciente. No use TAMIFLU para tratar una afección

para la cual no haya sido recetado. No dé TAMIFLU a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted, porque podría hacerles daño.

Si desea obtener más información, hable con su profesional médico. Puede pedirle a su profesional médico o farmacéutico la información sobre TAMIFLU dirigida a los profesionales médicos.

Para obtener más información, visite www.tamiflu.com.

¿Cuáles son los componentes de TAMIFLU?

Principio activo: fosfato de oseltamivir

Excipientes:

Cápsulas de TAMIFLU: almidón pregelatinizado, talco, povidona K30, croscarmelosa sódica y estearilfumarato de sodio.

Cubierta de las cápsulas de 30 mg: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

Cubierta de las cápsulas de 45 mg: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro negro.

Cubierta de las cápsulas de 75 mg: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro y óxido de hierro rojo.

TAMIFLU para suspensión oral: sorbitol, citrato monosódico, goma de xantana, dióxido de titanio, sabor a tutti-frutti, benzoato de sodio, sacarina sódica y agua.

**Instrucciones de uso
TAMIFLU® (tá-mi-flu)
(fosfato de oseltamivir)
cápsulas, para uso oral**

**TAMIFLU® (tá-mi-flu)
(fosfato de oseltamivir)
para suspensión oral**

¿Cómo preparo una dosis de TAMIFLU para suspensión oral?

- Paso 1. Agite bien el frasco de TAMIFLU para suspensión oral antes de cada uso.
- Paso 2. Abra el frasco; para ello, apriete hacia abajo la tapa a prueba de niños y gírela en la dirección de la flecha.
- Paso 3. Mida la suspensión oral con un dosificador oral adecuado para asegurarse de tener la dosis correcta. Si no tiene un dosificador oral adecuado, comuníquese con su farmacéutico.
- Paso 4. Coloque todo el contenido del dosificador oral directamente en la boca.
- Paso 5. Cierre el frasco con la tapa a prueba de niños después de cada uso.
- Paso 6. Enjuague el dosificador oral con agua del chorro y déjelo secar al aire luego de cada uso.

¿Cómo mezclo el contenido de las cápsulas de TAMIFLU con líquidos endulzados, si así lo indica mi profesional médico?

Necesitará lo siguiente:

- la dosis recetada de cápsulas de TAMIFLU
- un recipiente pequeño
- líquido endulzado, como jarabe de chocolate (con o sin azúcar), almíbar de maíz, glasé de caramelo o azúcar morena clara (disuelta en agua)

- Paso 1. Vierta el contenido de la dosis recetada de cápsulas de TAMIFLU en un recipiente pequeño.
- Paso 2. Agregue una pequeña cantidad del líquido endulzado al contenido de las cápsulas.
- Paso 3. Revuelva la mezcla y administre la dosis completa de TAMIFLU.

Esta Información para el paciente e instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Tamiflu® (fosfato de oseltamivir)

Distribuido por:

Genentech, Inc.

Miembro del grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990, EE. UU.

©2013 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Licenciante:

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, California 94404

