

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde
Tamiflu 45 mg kapsułki twarde
Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 30 mg oseltamiwiru.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 45 mg oseltamiwiru.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 75 mg oseltamiwiru.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z jasnożółtej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i jasnożółtej nieprzezroczystej większej części z napisem „30 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z szarej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i szarej nieprzezroczystej większej części z napisem „45 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda składa się z szarej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i jasnożółtej nieprzezroczystej większej części z napisem „75 mg”. Napisy są niebieskie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt Tamiflu jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci, w tym u noworodków urodzonych w terminie, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie Tamiflu do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych.

- Tamiflu jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach. Decyzja dotycząca użycia oseltamiwiru do leczenia i profilaktyki powinna być podjęta po uwzględnieniu charakterystyki krążących wirusów grypy, dostępnych informacji dotyczących wrażliwości na leki szczepów wirusa w danym sezonie oraz skutków choroby w różnych obszarach geograficznych i w różnych populacjach pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Kapsułki twarde Tamiflu i zawiesina Tamiflu to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg lub
- jednej dawki 30 mg i jednej dawki 45 mg zawiesiny.

Fabrycznie wytwarzany Tamiflu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym dla dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych mających trudności z połykaniem kapsułek lub gdy potrzebne są mniejsze dawki.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i więcej

Leczenie: Zalecana dawka doustna dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni.

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni	Zalecana dawka przez 10 dni* Pacjenci z obniżoną odpornością
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę

*Zalecana długość terapii u dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością wynosi 10 dni. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni	Zalecana dawka przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
> 40 kg	75 mg raz na dobę	75 mg dwa razy na dobę

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu dwóch dni od kontaktu z zakażoną osobą.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Zalecana dawka do zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni (lub do 12 tygodni u pacjentów z obniżoną odpornością, patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych dostępne jest Tamiflu w postaci kapsułek 30 mg, 45 mg i 75 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

Leczenie: Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 5 dni	Zalecane dawkowanie przez 10 dni* Pacjenci z obniżoną odpornością
10 kg do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę

*Zalecana długość terapii u dzieci (w wieku ≥ 1 roku) z obniżoną odpornością wynosi 10 dni. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Zalecane dawkowanie Tamiflu w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 10 dni	Zalecane dawkowanie przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
10 kg do 15 kg	30 mg raz na dobę	30 mg raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg raz na dobę	45 mg raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg raz na dobę	60 mg raz na dobę
> 40 kg	75 mg raz na dobę	75 mg raz na dobę

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Badania profilaktyki podczas epidemii grypy nie były przeprowadzone u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Niemowlęta w wieku 0-12 miesięcy

Leczenie: Zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy wynosi 3 mg/kg mc dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie danych farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, które wykazują, że taka dawka u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zapewnia uzyskanie stężenia osocznego proleku i czynnych metabolitów, które będzie mieć oczekiwaną skuteczność kliniczną przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z profilem ustalonym dla starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała*	Zalecane dawkowanie przez 5 dni	Zalecane dawkowanie przez 10 dni** Pacjenci z obniżoną odpornością
3 kg	9 mg dwa razy na dobę	9 mg dwa razy na dobę
4 kg	12 mg dwa razy na dobę	12 mg dwa razy na dobę
5 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg dwa razy na dobę
6 kg	18 mg dwa razy na dobę	18 mg dwa razy na dobę
7 kg	21 mg dwa razy na dobę	21 mg dwa razy na dobę
8 kg	24 mg dwa razy na dobę	24 mg dwa razy na dobę
9 kg	27 mg dwa razy na dobę	27 mg dwa razy na dobę
10 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę

* Tabela nie obejmuje wszystkich możliwych wartości w zakresie masy ciała dla podanej populacji. Przy ustalaniu dawki dla wszystkich pacjentów w wieku poniżej 1 roku należy przyjąć 3 mg/kg bez względu na masę ciała pacjenta.

Zalecana długość terapii u niemowląt (w wieku 0-12 miesięcy) z obniżoną odpornością wynosi **10 dni. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest dzieci poniżej 36. tygodnia licząc od dnia po zapłodnieniu. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych z udziałem niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zaleca się następujące dawkowanie zależne od wieku (patrz punkt 5.2 dla symulacji ekspozycji):

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni	Zalecane dawkowanie przez 10 dni Pacjenci z obniżoną odpornością
0 - 12 miesięcy	3 mg/kg raz na dobę	3 mg/kg raz na dobę

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest dzieci poniżej 36. tygodnia wieku postkonceptyjnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: Badania profilaktyki podczas epidemii grypy nie były przeprowadzone u dzieci w wieku 0-12 miesięcy.

Instrukcje dotyczące przygotowania roztworu bezpośrednio przed użyciem, patrz punkt 6.6.

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U chorych z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u dzieci z zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka lecznicza
> 60 (ml/min)	75 mg dwa razy na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) dwa razy na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz na dobę
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg (zawiesina lub kapsułki) pojedyncza dawka

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis - CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwiru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka profilaktyczna
> 60 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobę
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz na dobę
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) co drugi dzień
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz w tygodniu

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwiru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z niewydolnością nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna redukcja dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie: Zalecana długość leczenia grypy u pacjentów z obniżoną odpornością wynosi 10 dni (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 5.1). Nie jest wymagane dostosowanie dawki. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni po wystąpieniu objawów grypy.

Profilaktyka sezonowa: Długotrwała profilaktyka sezonowa trwająca do 12 tygodni była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oseltamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność oseltamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie Tamiflu nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się Tamiflu. Tamiflu powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku.

Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa na oseltamiwir znacznie się różni (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu Tamiflu powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności oseltamiwiru u osób ze schorzeniami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce grypy u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności oseltamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem oseltamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 36 tygodni wieku postkonceptyjnego).

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na gripę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u chorych na gripę, którzy nie przyjmują oseltamiwiru. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczna zmiana dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielania w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksycylina

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksycyliną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwiru zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalanie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielanie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielanie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom przyjmującym jednocześnie wydalone tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych oseltamiwiru, ani jego głównych metabolitów podczas jednoczesnego podawania z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia), ryfantadyną lub warfaryną (u osób stabilnych leczonych warfaryną i nie chorujących na gripę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Grypa wiąże się z niekorzystnym wpływem na ciążę i płód oraz ryzykiem powstania poważnych wad wrodzonych, w tym wrodzonych wad serca. Duża liczba danych dotyczących ekspozycji na oseltamiwir kobiet w ciąży, uzyskanych ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i z badań obserwacyjnych (ponad 1000 wyników narażenia na lek w pierwszym trymestrze) wskazują na brak toksyczności oseltamiwiru powodującej wady wrodzone płodu/norowodka.

Jednak w jednym badaniu obserwacyjnym, mimo braku zwiększenia całkowitego ryzyka wad wrodzonych, wyniki dotyczące występowania poważnych wrodzonych wad serca diagnozowanych w ciągu 12 miesięcy po urodzeniu nie były jednoznaczne. W tym badaniu częstość występowania poważnych wrodzonych wad serca po narażeniu na oseltamiwir w pierwszym trymestrze ciąży wyniosła 1,76% (7 niemowląt na 397 ciąż) w porównaniu z 1,01% w ciążach z populacji ogólnej bez narażenia na lek (iloraz szans 1,75, 95% przedział ufności 0,51 do 5,98). Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jasne, gdyż badanie miało ograniczoną moc. Co więcej, badanie to było zbyt małe, aby wiarygodnie ocenić poszczególne rodzaje poważnych wad wrodzonych; ponadto, populacje kobiet narażonych na działanie oseltamiwiru i kobiet nienarażonych nie mogły być w pełni porównane, w szczególności, jeśli chodzi o potwierdzenie czy zachorowały czy nie zachorowały na gripę.

Badania na zwierzętach nie wskazują na toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu Tamiflu może być rozważane w czasie ciąży jeśli jest niezbędne i po rozważeniu dostępnych informacji o bezpieczeństwie i korzyściach (dane dotyczące korzyści ze stosowania dla

kobiet w ciąży, patrz punkt 5.1 „Leczenie grypy u kobiet w ciąży”) oraz patogenności krążącego szczepu wirusa grypy.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielania oseltamiwiru do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla karmiącej piersią matki.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby lek Tamiflu wywierał wpływ na płodność u kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Tamiflu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 253 dzieci otrzymujących Tamiflu lub placebo/nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 245 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 7 pacjentów z grupy młodzieży i 39 dzieci) otrzymywało Tamiflu w leczeniu grypy i 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, z pośród których 10 otrzymywało Tamiflu a 8 placebo) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych (ARs) była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

Do rzadkich, poważnych działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczka), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zaburzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Reakcje niepożądane (ARs) wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Reakcje niepożądane (ARs) są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęstsze reakcje niepożądane (ARs) obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych i (lub) młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę Tamiflu w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania produktu w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (post marketing surveillance)

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				wzbudzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie, urojenia, majaczenia, halucynacje, koszmary, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenność	zmieniony poziom świadomości, drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk, zapalenie skóry, wysypka pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 158 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99) w 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci (dawkowanie oparte na wieku/masie ciała [od 30 mg do 75 mg raz na dobę])

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa,	wodnista wydzielina z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność, nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	

Opis wybranych reakcji niepożądanych:

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, w tym halucynacjami, majaczeniami i zmianami behawioralnymi, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w razie zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali Tamiflu obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (w tym również zmiany świadomości, splątanie, zmiany behawioralne, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Te zdarzenia występowały i ustępowały nagle i szybko i obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział Tamiflu w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali Tamiflu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym i (lub) niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

Dzieci (niemowlęta w wieku poniżej 1 roku)

W dwóch badaniach mających na celu opisanie farmakokinetyki, farmakodynamiki i profilu bezpieczeństwa terapii z użyciem oseltamiwiru u 135 dzieci w wieku poniżej 1 roku zarażonych gripą stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zbliżony w poszczególnych kohortach wiekowych, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były wymioty, biegunki i pieluszkowe zapalenie skóry (patrz punkt 5.2). Brak jest dostatecznych danych dla niemowląt w wieku postkonceptyjnym poniżej 36. tygodnia.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, pochodzące z prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych (obejmujących łącznie ponad 2400 niemowląt z tej grupy wiekowej), epidemiologicznej bazy danych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Osoby starsze i osoby z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań grypy, np. osoby starsze i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością oceniano w dwóch badaniach z użyciem dawki standardowej lub wysokiej dawki (dawka podwojona lub dawka potrojona) Tamiflu (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu obserwowany w tych badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których Tamiflu podawano w leczeniu grypy pacjentom bez obniżonej odporności we wszystkich grupach wiekowych (pod innymi względami zdrowym pacjentom lub pacjentom „z grupy ryzyka” [tj. pacjentom ze współwystępowaniem chorób układu oddechowego i (lub) serca]). Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie dzieci z obniżoną odpornością były wymioty (28%).

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez schorzeń współistniejących.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Raporty dotyczące przedawkowania produktu Tamiflu zgłaszano z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie raportowano zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu Tamiflu w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania Tamiflu dzieciom.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitory neuraminidazy Kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prekursorem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na проникnięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

Karboksylan oseltamiwiru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwiru hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. *In vivo* na modelach zwierzęcych, przy ekspozycji na lek antywirusowy podobnej do tej, jaką osiąga się u człowieka podając 75 mg dwa razy na dobę, oseltamiwir podawany doustnie hamuje replikację i patogenność wirusa grypy A i B.

Aktywność przeciwwirusowa oseltamiwiru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC₅₀ enzymu neuraminidazy dla oseltamiwiru w klinicznie izolowanej grypie A wynosi od 0,1 nM do 1,3 nM, zaś dla grypy B wynosi 2,6 nM. W opublikowanych badaniach opisywano wyższe wartości IC₅₀ dla grypy B, aż do średniej wartości 8,5 nM.

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypą

Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A.

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji, która obejmowała zarówno osoby zakażone wirusem grypy, jak i bez tego wirusa (ITT) pierwotna skuteczność preparatu była zmniejszona proporcjonalnie do liczby osób niezakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji zakażenie grypą potwierdzono u 67% (od 46% do 74%) pacjentów biorących udział w badaniu. Wśród osób w starszym wieku 64% było zakażonych wirusem grypy (ang. influenza-positive), zaś wśród pacjentów z chorobami serca i (lub) układu oddechowego wirusem grypy zakażonych było 62%. We wszystkich badaniach III fazy pacjentów rekrutowano do badania jedynie w okresie, gdy wirus grypy krążył w lokalnym środowisku.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8$ C, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95% przedział ufności 4,9 – 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95% przedział ufności 4,0 – 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7% (135/1063) w grupie placebo do 8,6% (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka: U osób w starszym wieku (≥ 65 lat) i u osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U osób w starszym wieku, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

U zakażonych wirusem grypy pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego łączna częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami wynosiła 17% (22/133) w grupie placebo i 14% (16/118) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,5976$).

Leczenie grypy u kobiet w ciąży: Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją natomiast dane pochodzące z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu i badań obserwacyjnych, które wskazują na korzyści wynikające z niższej zachorowalności/śmiertelności podczas stosowania produktu w opisanym schemacie dawkowania, w tej populacji. Wyniki z analiz farmakokinetycznych wskazują obniżoną ekspozycję na aktywny metabolit, nie zaleca się jednak korekty dawki w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne, Specjalne populacje pacjentów).

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od 1 roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^\circ\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego

stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95% przedział ufności 0,6 - 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszył częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5% (53/200) w grupie placebo do 16% (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6% było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV₁ wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu Tamiflu dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży.

Wskazanie w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku opiera się na ekstrapolacji wyników skuteczności u dzieci starszych, a zalecane dawkowanie opiera się na modelowaniu danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Leczenie zakażenia wirusem grypy B: Łącznie 15% populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33%. W pojedynczych badaniach średni czas trwania choroby u osób zakażonych wirusem grypy B nie różnił się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do ustąpienia objawów o 0,7 dnia (95% przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95% przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Do randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny bezpieczeństwa i scharakteryzowania wpływu oseltamiwiru na rozwój opornego wirusa grypy (analiza główna) u pacjentów o obniżonej odporności zakażonych wirusem grypy włączono 151 dorosłych pacjentów, 7 pacjentów z grupy młodzieży oraz 9 dzieci, u których możliwe było dokonanie oceny skuteczności oseltamiwiru (analiza drugorzędowa, brak mocy statystycznej). Do badania włączono pacjentów po przeszczepieniu narządów miękkich, pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek CD4+ < 500 komórek/mm³, pacjentów otrzymujących układową terapię immunosupresyjną oraz pacjentów z hematologicznym nowotworem złośliwym. Pacjentów losowo przydzielono do leczenia, w ciągu 96 godzin od wystąpienia objawów, przez okres 10 dni. Schemat leczenia obejmował: standardową dawkę (75 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (73 dorosłych pacjentów, 4 pacjentów z grupy młodzieży oraz 4 dzieci) lub podwojoną dawkę (150 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (78 dorosłych pacjentów, 3 pacjentów z grupy młodzieży oraz 5 dzieci) oseltamiwiru.

Mediana czasu do ustąpienia objawów (TTRS, ang. time to resolution of symptoms) u dorosłych i młodzieży była podobna pomiędzy grupą dawki standardowej (103,4 godziny [95% CI 75,4-122,7]) a grupą dawki podwojonej (107,2 godziny [95% CI 63,9-140,0]). TTRS w grupie dzieci był zmienny, a interpretacja wyników jest ograniczona małą liczebnością próby. Odsetek dorosłych pacjentów z zakażeniami wtórnymi w grupie dawki standardowej i w grupie dawki podwojonej był porównywalny (8,2% w por. z 5,1%). W przypadku dzieci i młodzieży tylko u jednego pacjenta (z grupy młodzieży) przyjmującego standardową dawkę wystąpiło zakażenie wtórne (bakteryjne zapalenie zatok).

Badanie farmakokinetyki i farmakodynamiki zostało przeprowadzone u dzieci z ciężkim obniżeniem odporności (w wieku ≤ 12 lat, $n=30$), otrzymujących dawkę standardową (75 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) w porównaniu z potrojoną dawką (225 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) oseltamiwiru przez adaptacyjny okres dawkowania od 5 do 20 dni w zależności od czasu trwania fazy rozsiewania wirusa (średni czas leczenia: 9 dni). U żadnego z

pacjentów przyjmujących dawkę standardową i u 2 pacjentów w grupie przyjmującej dawkę potrojoną wystąpiło wtórne zakażenie bakteryjne (zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok).

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwotnym wskaźnikiem skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT, ang. number needed to treat), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na gripę, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6% spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na gripę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na gripę i trwało przez siedem dni. Gripę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na gripę z 24/200 (12%) w grupie placebo do 2/205 (1%) w grupie leczonej oseltamiwirem (redukcja o 92% [95% przedział ufności 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). U osób kontaktujących się z chorymi na potwierdzoną gripę liczba osób wymagających leczenia (wskaźnik NNT) wynosiła 10 (95% przedział ufności 9 – 12), natomiast w całej populacji (ITT) wzrastał do 16 (95% przedział ufności 15 – 19) niezależnie od tego, czy u chorego wskaźnikowego potwierdzono zakażenie wirusem grypy.

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20% (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 7% (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7%, [95% przedział ufności 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). U domowników będących wskaźnikowymi przypadkami grypy wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26% (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11% (9/84) w grupie, która taką profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5%, [95% przedział ufności 15,6 - 79,6; $p = 0,0114$]).

Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19% (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7% (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4%, [95% przedział ufności 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21% (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4% (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1%, [95% przedział ufności 22,0 - 94,9, $p = 0,0206$]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95% przedział ufności 7 - 24) i 8 (95% przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka grypy po ekspozycji u niemowląt młodszych niż 1 rok życia podczas pandemii:

Profilaktyka podczas pandemii grypy u dzieci w wieku 0-12 miesięcy nie była przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych. W celu zapoznania się ze szczegółami dotyczącymi symulacji ekspozycji patrz punkt 5.2.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W summarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy w danym środowisku znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na gripę z 25/519 (4,8%) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2%) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76%;

[95% przedział ufności 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 28 (95% przedział ufności 24 – 50).

W badaniu przeprowadzonym na grupie osób w starszym wieku, w domach opieki, w którym 80% uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4%) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4%) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92% [95% przedział ufności 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$]). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95% przedział ufności 23 – 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepie narządów mięsistych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności) wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9% (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1% (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95% przedział ufności -2,3% – 4,1%; $p = 0,772$).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Roche badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. Rozwój wirusów opornych na oseltamiwir w czasie leczenia częściej obserwowano u dzieci niż u dorosłych, w zakresie od mniej niż 1% u dorosłych do 18% u dzieci w wieku poniżej 1 roku. U dzieci, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, na ogół wydalanie wirusa trwało dłużej niż u pacjentów z wrażliwym wirusem. Jednak oporność na oseltamiwir pojawiająca się w trakcie leczenia nie wpływała na odpowiedź na leczenie oraz nie powodowała wydłużenia okresu występowania objawów grypy.

Ogólnie większą częstość występowania oporności na oseltamiwir obserwowano u pacjentów dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością leczonych standardową lub podwojoną dawką oseltamiwiru przez 10 dni [14,5% (10/69) w grupie dawki standardowej i 2,7% (2/74) w grupie dawki podwojonej] w porównaniu z danymi z badań z udziałem zdrowych pod innymi względami pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych oseltamiwirem. Większość dorosłych pacjentów, u których rozwinęła się oporność byli to biorcy przeszczepów (8/10 pacjentów w grupie dawki standardowej i 2/2 pacjentów w grupie dawki podwojonej). Większość pacjentów z wirusem opornym na oseltamiwir było zakażonych grypą typu A i występował u nich wydłużony okres rozsiewania wirusa.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir obserwowana w dwóch badaniach u dzieci z obniżoną odpornością (w wieku ≤ 12 lat) leczonych Tamiflu wynosiła 20,7% (6/29). Spośród 6 dzieci z obniżoną odpornością, u których zaobserwowano w trakcie leczenia oporność na oseltamiwir, 3 otrzymywało standardową dawkę, a 3 pacjentów wysoką dawkę (podwojona lub potrojona dawka). Większość miała ostrą białaczkę limfatyczną i była w wieku ≤ 5 lat.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir w badaniach klinicznych

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym *	W badaniu genotypowym i fenotypowym *
Dorośli i młodzież	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Dzieci (1-12 lat)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Niemowlęta (<1 roku)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Profilaktyka grypy

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem Tamiflu w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów nie ekspozowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwirem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. U pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa oporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku naturalnie występująca oporność związana z mutacją H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa była stwierdzana sporadycznie. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u > 99% krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Oseltamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu fosforanu oseltamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Co najmniej 75% dawki doustnej dociera do krążenia w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5% w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania preparatu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji karboksylanu oseltamiwiru u ludzi wynosi około 23 litrów, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, karboksylan oseltamiwiru dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie karboksylanu oseltamiwiru z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3%).

Biotransformacja

Oseltamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu oseltamiwiru przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach *in vitro* wykazano, że ani oseltamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych koniugatów 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty oseltamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90%) poprzez przekształcenie do karboksylanu oseltamiwiru. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie karboksylanu oseltamiwiru w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielanie nerkowe. Klirens nerkowy karboksylanu oseltamiwiru (18,8 l/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 l/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20% znakowanej izotopowo dawki doustnej wydala się z kałem.

Inne specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa Tamiflu oceniono w dwóch niekontrolowanych badaniach otwartych obejmujących zarażone grypą dzieci w wieku poniżej 1 roku (n=135). Prędkość klirensu czynnego metabolitu, skorygowana według masy ciała, zmniejsza się wraz z wiekiem wśród dzieci poniżej 1 roku. Ekspozycja na metabolit wykazuje również większą zmienność u najmłodszych niemowląt. Dostępne dane wskazują, że po podaniu dawki 3 mg/kg niemowlętom w wieku 0-12 miesięcy uzyskuje się ekspozycję na prolek i metabolit, która zapewnia oczekiwaną skuteczność, przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z tym, który obserwuje się u starszych dzieci i osób dorosłych przyjmujących zatwierdzoną dawkę (patrz punkt 4.1 i 4.2). Zgłaszane zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla starszych dzieci.

Nie ma dostępnych danych dotyczących poekspozycyjnej profilaktyki grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku. Nie prowadzono badań nad profilaktyką u dzieci w wieku poniżej 12 lat podczas epidemii grypy w danym środowisku.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus grypy u dzieci w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii:

Symulacja dawkowania 3 mg/kg raz na dobę u dzieci <1 roku wykazuje ekspozycję w takim samym zakresie jak w przypadku podawania dorosłym dawki 75 mg raz na dobę, lub większym. Ekspozycja ta nie przewyższa ekspozycji terapeutycznej dla niemowląt <1 rok (3 mg/kg dwa razy na dobę) i przewiduje się, że będzie skutkowała porównywalnym profilem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących profilaktyki u niemowląt w wieku <1 roku.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka wielokrotnych dawek była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu nad kliniczną skutecznością preparatu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, jak u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w starszym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35% wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u osób w starszym wieku, były podobne jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u osób w starszym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Podawanie 100 mg fosforanu oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z różnego stopnia niewydolnością nerek wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek. Dawkowanie, patrz punkt 4.2.

Niewydolność wątroby

Z badań *in vitro* wynika, że nie należy się spodziewać, by ekspozycja na oseltamiwir była znacząco zwiększona lub ekspozycja na jego aktywny metabolit znacząco zmniejszona u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Kobiety w ciąży

Zbiorcza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania Tamiflu opisany w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania prowadzi do niższej (średnio o 30% dla wszystkich trymestrów) ekspozycji na aktywny metabolit u kobiet ciężarnych w porównaniu z kobietami nie będącymi w ciąży. Niższa przewidywalna ekspozycja pozostaje jednak na poziomie wyższym niż minimalne stężenie hamujące (wartości IC₉₅, IC – Inhibitory Concentration) i działa terapeutycznie na różne szczepy wirusa grypy. Istnieją ponadto dowody z badań obserwacyjnych wskazujące na korzyści, jakie ta populacja może odnieść ze stosowania produktu w podanym schemacie dawkowania. Nie zaleca się zatem korekty dawek w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet ciężarnych (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że leczenie oseltamiwirem pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat) z obniżoną odpornością (zgodnie z opisem podanym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania) powoduje zwiększoną przewidywaną ekspozycję (od około 5% do 50%) na aktywny metabolit w porównaniu z pacjentami bez obniżonej odporności, u których występuje porównywalny klirens kreatyniny. Z uwagi na szeroki margines bezpieczeństwa aktywnego metabolitu dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów ze względu na obniżoną odporność. Jednak w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością i zaburzeniami czynności nerek, dawki należy dostosować zgodnie z opisem podanym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z dwóch badań z udziałem pacjentów z obniżoną odpornością wykazały, że w przypadku ekspozycji wyższych niż uzyskane po podaniu dawki standardowej nie wystąpiła istotna dodatkowa korzyść.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyść-ryzyko stosowania Tamiflu we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc./dobę i do 500 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc./dobę

nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc./dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją nie działającą niekorzystnie (500 mg/kg/dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20% ekspozycji matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg/dobę i 0,3 mg/dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50% zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc./dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumaran sodowy

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Barwnik, którym wykonano napisy

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

FD oraz C Blue 2 (indygotyna, E132)

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki:

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumaran sodowy

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Barwnik, którym wykonano napisy

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

FD oraz C Blue 2 (indygotyna, E132)

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

Rdzeń kapsułki

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumarany sodowy

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Barwnik, którym wykonano napisy

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

FD oraz C Blue 2 (indygotyna, E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde

10 lat

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde

10 lat

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

10 lat

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece

Okres trwałości 10 dni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania zawiesiny przygotowanej w aptece, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Potrójny blister (PVC/PE/PVDC, zamknięcie folią aluminiową).
Wielkość opakowania 10 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Gdy produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny
Fabrycznie wytwarzany proszek Tamiflu do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych mających trudności z połykaniem kapsułek lub jeśli potrzebne są niższe dawki. W przypadku, gdy nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, farmaceuta może sporządzić zawiesinę (6 mg/ml) z kapsułek Tamiflu lub pacjenci mogą przygotować taką zawiesinę z kapsułek w domu.

Bardziej zaleca się sporządzanie produktu w aptece niż w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie „Przygotowanie płynnego Tamiflu w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

Należy zapewnić strzykawki o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece, jak również na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na strzykawce oznaczone były właściwe objętości.

Przygotowanie roztworu w aptece

6 mg/ml zawiesina przygotowana w aptece z kapsułek

Dorośli, młodzież i niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek

Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, która zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego. Dla pacjentów z obniżoną odpornością wymagany jest 10-dniowy okres leczenia.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość zależy od masy ciała pacjenta zgodnie z zaleceniami w poniższej tabeli. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Dla pacjentów z obniżoną odpornością należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 10-dniowy okres leczenia pacjenta. Wymagana całkowita objętość została zamieszczona w poniższej tabeli dla pacjentów z obniżoną odpornością i zależy od masy ciała pacjenta. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 20 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 10 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu
10 kg do 15 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*
> 15 kg do 23 kg	75 ml	90 ml lub 100 ml*
> 23 kg do 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (lub 150 ml)*

*Zależnie od mocy użytych kapsułek

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu
10 kg do 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg do 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg do 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	8 kapsułek (360 mg)	12 kapsułek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	74 ml
90 ml	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	12 kapsułek (540 mg)	18 kapsułek (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	20 kapsułek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	25 kapsułek (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapsułek (825 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	136 ml

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	25 kapsułek (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 kapsułek (1120 mg)	25 kapsułek (1120 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	185 ml
250 ml	20 kapsułek (1500 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	50 kapsułek (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 kapsułki (1800 mg)	40 kapsułek (1800 mg)	60 kapsułek (1800 mg)	296 ml

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Tamiflu:

1. Do szklanej zlewki odpowiednich rozmiarów wlać ustaloną ilość wody zawierającej benzoesu sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący
2. Otworzyć ustaloną ilość kapsułek Tamiflu i wsypać zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do wody w szklanej zlewce.
3. Za pomocą odpowiedniego urządzenia do mieszania, mieszać przez 2 minuty.
(Uwaga: składnik produktu, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w wodzie. Zawiesina jest utworzona przez substancje pomocnicze w kapsułkach Tamiflu, które są nierozpuszczalne.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
6. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści „Wstrząsnąć lekko przed użyciem”.
(Uwaga: wymieszana zawiesina powinna być delikatnie wstrząśnięta, przed podaniem, aby zminimalizować pojawianie się pęcherzyków powietrza.)
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u pacjentów w wieku 1 roku lub starszych

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę 6 mg/ml	Dawka lecznicza (przez 5 dni*)	Dawka lecznicza (przez 10 dni*) Pacjenci z obniżoną odpornością	Dawka profilaktyczna (przez 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dwa razy na dobę	5 ml dwa razy na dobę	5 ml raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dwa razy na dobę	10 ml dwa razy na dobę	10 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dwa razy na dobę	12,5 ml dwa razy na dobę	12,5 ml raz na dobę

*Zalecana długość terapii u pacjentów z obniżoną odpornością (w wieku ≥ 1 roku) wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą dawkowania).

Odpowiednia dawka powinna zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Procedura opisuje sposób przygotowania 6 mg/ml zawiesiny, który zapewni jednemu pacjentowi ilość produktu leczniczego wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego. W przypadku pacjentów z obniżoną odpornością wymagany jest 10-dniowy okres leczenia.

Farmaceuta może przygotować 6 mg/ml zawiesinę z kapsulek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg z użyciem wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,05% jako środka konserwującego.

Po pierwsze, należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu dla jednego pacjenta. Wymagana całkowita objętość jest zależna od masy ciała pacjenta, zgodnie z tabelą poniżej. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 10 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 5 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Dla pacjentów z obniżoną odpornością należy obliczyć całkowitą objętość potrzebną do przyrządzenia roztworu na 10-dniowy okres leczenia pacjenta. Wymagana całkowita objętość została zamieszczona w poniższej tabeli i zależy od masy ciała pacjenta. Aby umożliwić dokładne pobranie objętości odpowiadającej ilości do 20 dawek (2 pobrania na dawkę dzienną przez 10 dni), do przygotowania zawiesiny w aptece należy używać kolumny wskazującej utratę płynu przy odmierzaniu dawki.

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta (na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego)

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu
≤ 7 kg	do 40 ml	50 ml
> 7 kg do 10 kg	50 ml	60 ml lub 75 ml*

*Zależnie od mocy użytych kapsulek

Objętość 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece na podstawie masy ciała pacjenta (na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością)

Masa ciała (kg)	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Nie uwzględniono utraty płynu przy odmierzaniu	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy ciała pacjenta (ml) Uwzględniono utratę płynu przy odmierzaniu
≤ 7 kg	do 80 ml	100 ml
> 7 kg do 10 kg	100 ml	125 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej) 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy *	10 kapsułek (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	8 kapsułek (360 mg)	12 kapsułek (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	74 ml

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości 6 mg/ml zawiesiny przygotowanej w aptece (na 10-dniowy okres leczenia dla pacjentów z obniżoną odpornością)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy *	20 kapsułek (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy *	25 kapsułek (750 mg)	123,5 ml

* Nie ma kapsułek o takiej mocy, aby uzyskać docelowe stężenie, dlatego należy użyć kapsułek o innej mocy.

Po trzecie, postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu zmieszania 6 mg/ml zawiesiny z kapsułek Tamiflu:

1. Do szklanej zlewki odpowiednich rozmiarów wlać ustaloną ilość wody zawierającej benzoesanu sodu w stężeniu 0,05% jako środek konserwujący.
2. Otworzyć ustaloną ilość kapsułek Tamiflu i wsypać zawartość każdej kapsułki bezpośrednio do wody w szklanej zlewce.
3. Za pomocą odpowiedniego urządzenia do mieszania, mieszać przez 2 minuty.
(Uwaga: składnik produktu, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w wodzie. Zawiesina jest utworzona przez substancje pomocnicze w kapsułkach Tamiflu, które są nierozpuszczalne.)
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brunatnego szkła lub brunatnego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka, aby uniknąć rozlania płynu.
5. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
6. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści „Wstrząsnąć lekko przed użyciem”.
(Uwaga: wymieszana zawiesina powinna być delikatnie wstrząśnięta przed podaniem, aby zminimalizować pojawianie się pęcherzyków powietrza.)
7. Poinstruować rodzica lub opiekuna, że po zakończeniu leczenia wszelkie resztki niewykorzystanego produktu muszą zostać usunięte. Zaleca się, aby informacja ta została zawarta w pomocniczej instrukcji przymocowanej do butelki lub w instrukcji podanej na etykiecie aptecznej.
8. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz punkt 6.3).

Umieścić na butelce etykietę apteczną zawierającą nazwisko pacjenta, instrukcję dawkowania, termin ważności, nazwę produktu leczniczego i wszelkie inne informacje potrzebne do zachowania zgodności z lokalnymi przepisami aptecznymi. Odpowiednie instrukcje dawkowania należy sprawdzić w poniższej tabeli.

Tabela dawkowania 6 mg/ml zawiesiny sporządzonej z kapsulek Tamiflu w aptece dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka (mg)	Objętość na dawkę (6 mg/ml)	Dawka lecnicza (przez 5 dni*)	Dawka lecnicza (przez 10 dni*) Pacjenci z obniżoną odpornością	Dawka profilaktyczna (przez 10 dni)	Objętość dozownika, jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml raz na dobę	2,0 ml lub 3,0 ml
3,5 kg	10,5mg	1,8 ml	1,8 ml dwa razy na dobę	1,8 ml dwa razy na dobę	1,8 ml raz na dobę	2,0 ml lub 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dwa razy na dobę	2,0 ml dwa razy na dobę	2,0 ml raz na dobę	3,0 ml
4,5 kg	13,5mg	2,3 ml	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml raz na dobę	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę	2,5 ml raz na dobę	3,0 ml
5,5 kg	16,5mg	2,8 ml	2,8 ml dwa razy na dobę	2,8 ml dwa razy na dobę	2,8 ml raz na dobę	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dwa razy na dobę	3,0 ml dwa razy na dobę	3,0 ml raz na dobę	3,0 ml (lub 5,0 ml)
6,5 kg	19,5mg	3,3 ml	3,3 ml dwa razy na dobę	3,3 ml dwa razy na dobę	3,3 ml raz na dobę	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml raz na dobę	5,0 ml
7,5 kg	22,5mg	3,8 ml	3,8 ml dwa razy na dobę	3,8 ml dwa razy na dobę	3,8 ml raz na dobę	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dwa razy na dobę	4,0 ml dwa razy na dobę	4,0 ml raz na dobę	5,0 ml
8,5 kg	25,5mg	4,3 ml	4,3 ml dwa razy na dobę	4,3 ml dwa razy na dobę	4,3 ml raz na dobę	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml raz na dobę	5,0 ml
9,5 kg	28,5mg	4,8 ml	4,8 ml dwa razy na dobę	4,8 ml dwa razy na dobę	4,8 ml raz na dobę	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę	5,0 ml

*Zalecana długość terapii u niemowląt (w wieku 0-12 miesięcy) z obniżoną odpornością wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Dozować zawiesinę przygotowaną w aptece strzykawką doustną z podziałką do mierzenia małych objętości zawiesiny. Jeśli to możliwe, zaznaczyć lub podkreślić na strzykawce doustnej podziałkę odpowiadającą właściwej dawce dla każdego pacjenta (zgodnie z powyższą tabelą dawkowania).

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez opiekuna z identyczną ilością słodkiego płynnego pokarmu, takiego jak woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy, polewy do deserów (jak sos karmelowy lub nugatowy) w celu zneutralizowania gorzkiego smaku.

Przygotowanie w domu

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej, należy użyć zawiesiny przygotowanej w aptece z kapsułek Tamiflu (szczegółowe instrukcje przedstawiono powyżej). Jeśli nie jest dostępna gotowa zawiesina doustna Tamiflu ani zawiesina przygotowywana w aptece, można przygotowywać zawiesinę Tamiflu w domu.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich do wymaganych dawkach, dawkę należy podawać, otwierając kapsułkę i mieszając jej zawartość z nie więcej niż jedną łyżeczką odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Gorzki smak można ukryć, stosując produkty takie jak woda z cukrem, syrop czekoladowy, syrop wiśniowy czy polewy do deserów (takie jak sos karmelowy lub nugatowy). Mieszaninę należy wymieszać i podawać pacjentowi w całości. Mieszaninę należy połknąć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie zawiesiny Tamiflu obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie „Przygotowanie płynnego Tamiflu w domu” ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde
EU/1/02/222/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 6 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny po rekonstytucji zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 6 mg oseltamiwiru.

Jedna butelka sporządzonej zawiesiny (65 ml) zawiera 390 mg oseltamiwiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 0,9 g sorbitolu oraz 2,5 mg benzoesu sodu.

7,5 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 1,3 g sorbitolu oraz 3,75 mg benzoesu sodu.

10 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 1,7 g sorbitolu oraz 5,0 mg benzoesu sodu.

12,5 ml zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 2,1 g sorbitolu oraz 6,25 mg benzoesu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek jest granulem lub zbrylonym granulem o barwie białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt Tamiflu jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci, w tym u noworodków urodzonych w terminie, u których występują objawy typowe dla grypy, kiedy wirus grypy krąży w danym środowisku. Skuteczność leczenia wykazano wtedy, gdy rozpoczyna się je w ciągu dwóch dni od wystąpienia pierwszych objawów.

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku 1 roku lub starszych po kontakcie z przypadkiem klinicznie rozpoznanej grypy, kiedy wirus grypy występuje w danym środowisku.
- Właściwe stosowanie Tamiflu do zapobiegania grypie powinno wynikać z indywidualnej analizy każdego przypadku, uwzględniającej okoliczności i specyfikę populacji wymagającej ochrony. W wyjątkowych sytuacjach (np. w przypadku, gdy szczepy krążące nie odpowiadają szczepom wirusa zawartym w szczepionce lub w przypadku pandemii) można rozważyć sezonową profilaktykę u osób w wieku jednego roku lub starszych.
- Tamiflu jest wskazany do zapobiegania grypie po ekspozycji u niemowląt w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach. Decyzja dotycząca użycia oseltamiwiru do leczenia i profilaktyki powinna być podjęta po uwzględnieniu charakterystyki krążących wirusów grypy, dostępnych informacji dotyczących wrażliwości na leki szczepów wirusa w danym sezonie oraz skutków choroby w różnych obszarach geograficznych i w różnych populacjach pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zawiesina Tamiflu i kapsułki twarde Tamiflu to postaci biorównoważne. Dawkę 75 mg można podać w postaci:

- jednej kapsułki 75 mg lub
- jednej kapsułki 30 mg i jednej kapsułki 45 mg lub
- jednej dawki 30 mg i jednej dawki 45 mg zawiesiny.

Dorośli, młodzież i dzieci (>40 kg), którzy mogą połykać kapsułki, mogą przyjmować odpowiednie dawki Tamiflu w kapsułkach.

Leczenie

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych: Zalecana dawka doustna to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni (lub 10 dni u pacjentów z obniżoną odpornością).

Dzieci i młodzież

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych: Zalecane dawki doustnej zawiesiny Tamiflu 6 mg/ml przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Tamiflu kapsułki 30 mg i 45 mg można podać jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu 6 mg/ml w zawiesinie.

Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni*	Zalecana dawka przez 10 dni* Pacjenci z obniżoną odpornością	Objętość zawiesiny doustnej do pobrania
10 kg do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę	5 ml dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg dwa razy na dobę	7,5 ml dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg dwa razy na dobę	10 ml dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę	12,5 ml dwa razy na dobę

*Zalecana długość terapii u pacjentów z obniżoną odpornością (w wieku > 1 roku) wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

U dzieci o masie ciała > 40 kg oraz które są w stanie połykać kapsułki, można zastosować kapsułki 75 mg 2 raz na dobę przez 5 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawiesinie.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: Zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy wynosi 3 mg/kg mc dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie danych farmakokinetycznych i bezpieczeństwa, które wykazują, że taka dawka u niemowląt w wieku 0-12 miesięcy zapewnia uzyskanie stężenia osocznego proleku i czynnych metabolitów, które będzie mieć oczekiwaną skuteczność kliniczną przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z profilem ustalonym dla starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2).

Należy użyć dozownika o pojemności 3 ml (z podziałką 0,1 ml) do podawania dzieciom w wieku 0-12 miesięcy wymaganych 1 ml do 3 ml Tamiflu 6 mg/ml zawiesiny doustnej. Dla większych dawek należy stosować 10 ml strzykawki. Zaleca się następujące dawkowanie u dzieci w wieku poniżej 1 roku:

Tabela z dawkowaniem oseltamiwiru u dzieci w wieku poniżej 1 roku: 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę

Masa ciała*	Zalecana dawka przez 5 dni**	Zalecana dawka przez 10 dni** Pacjenci z obniżoną odpornością	Objętość zawiesiny doustnej do pobrania	Objętość dozownika, której należy użyć
3 kg	9 mg dwa razy na dobę	9 mg dwa razy na dobę	1,5 ml dwa razy na dobę	3 ml
3,5 kg	10,5 mg dwa razy na dobę	10,5 mg dwa razy na dobę	1,8 ml dwa razy na dobę	3 ml
4 kg	12 mg dwa razy na dobę	12 mg dwa razy na dobę	2,0 ml dwa razy na dobę	3 ml
4,5 kg	13,5 mg dwa razy na dobę	13,5 mg dwa razy na dobę	2,3 ml dwa razy na dobę	3 ml
5 kg	15 mg dwa razy na dobę	15 mg dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę	3 ml
5,5 kg	16,5 mg dwa razy na dobę	16,5 mg dwa razy na dobę	2,8 ml dwa razy na dobę	3 ml
6 kg	18 mg dwa razy na dobę	18 mg dwa razy na dobę	3,0 ml dwa razy na dobę	3 ml
>6-7 kg	21 mg dwa razy na dobę	21 mg dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę	10 ml
>7-8 kg	24 mg dwa razy na dobę	24 mg dwa razy na dobę	4,0 ml dwa razy na dobę	10 ml
>8-9 kg	27 mg dwa razy na dobę	27 mg dwa razy na dobę	4,5 ml dwa razy na dobę	10 ml
>9-10 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę	5,0 ml dwa razy na dobę	10 ml

* Tabela nie obejmuje wszystkich możliwych wartości w zakresie masy ciała dla podanej populacji.

** Zalecana długość terapii u niemowląt (w wieku 0-12 miesięcy) z obniżoną odpornością wynosi **10 dni**. Aby uzyskać więcej informacji patrz punkt *Specjalne grupy pacjentów, Pacjenci z obniżoną odpornością*.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest dzieci poniżej 36. tygodnia licząc od dnia po zapłodnieniu. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Zapobieganie

Profilaktyka po ekspozycji na wirus

Dla młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych: Zalecaną dawką w zapobieganiu grypie po bliskim kontakcie z osobą zakażoną jest 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez 10 dni.

Stosowanie leku należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu dwóch dni od kontaktu z zarażoną osobą.

Dla niemowląt i dzieci w wieku 1 roku lub starszych: Tamiflu kapsułki 30 mg i 45 mg można podać jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu 6 mg/ml w zawiesinie.

Zalecane dawki preparatu Tamiflu w zapobieganiu ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni	Pacjenci z obniżoną odpornością Zalecana dawka przez 10 dni	Objętość zawiesiny doustnej do pobrania
10 kg do 15 kg	30 mg jeden raz na dobę	30 mg jeden raz na dobę	5 ml raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg jeden raz na dobę	45 mg jeden raz na dobę	7,5 ml raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg jeden raz na dobę	60 mg jeden raz na dobę	10 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg jeden raz na dobę	75 mg jeden raz na dobę	12,5 ml raz na dobę

U dzieci o masie ciała > 40 kg oraz które są w stanie połknąć kapsułki, można profilaktycznie zastosować kapsułki 75 mg 1 raz na dobę przez 10 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: Zalecana dawka profilaktyczna dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy podczas wybuchu pandemii grypy wynosi połowę dobowej dawki leczniczej. Jest ona oparta na danych klinicznych dzieci w wieku > 1 roku i dorosłych wskazujących, że dawka profilaktyczna odpowiada połowie dobowej dawki leczniczej i jest klinicznie skuteczna w zapobieganiu grypie (patrz punkt 5.2 dla symulacji ekspozycji).

W przypadku pandemii należy używać doustnego dozownika o pojemności 3 ml (z podziałką 0,1 ml) do podawania dzieciom w wieku 0-12 miesięcy wymaganych 1 ml do 3 ml Tamiflu 6 mg/ml zawiesiny doustnej. Dla większych dawek powinien być używany dozownik o pojemności 10 ml. Zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała u dzieci w wieku poniżej 1 roku:

Tabela z dawkowaniem oseltamiwiru u dzieci w wieku poniżej 1 roku: 3 mg/kg mc. raz na dobę

Masa ciała*	Zalecana dawka przez 10 dni	Pacjenci z obniżoną odpornością Zalecana dawka przez 10 dni	Objętość zawiesiny doustnej do pobrania	Objętość dozownika, której należy użyć
3 kg	9 mg raz na dobę	9 mg raz na dobę	1,5 ml raz na dobę	3 ml
3,5 kg	10,5 mg raz na dobę	10,5 mg raz na dobę	1,8 ml raz na dobę	3 ml
4 kg	12 mg raz na dobę	12 mg raz na dobę	2,0 ml raz na dobę	3 ml
4,5 kg	13,5 mg raz na dobę	13,5 mg raz na dobę	2,3 ml raz na dobę	3 ml
5 kg	15 mg raz na dobę	15 mg raz na dobę	2,5 ml raz na dobę	3 ml
5,5 kg	16,5 mg raz na dobę	16,5 mg raz na dobę	2,8 ml raz na dobę	3 ml
6 kg	18 mg raz na dobę	18 mg raz na dobę	3,0 ml raz na dobę	3 ml
>6-7 kg	21 mg raz na dobę	21 mg raz na dobę	3,5 ml raz na dobę	10 ml
>7-8 kg	24 mg raz na dobę	24 mg raz na dobę	4,0 ml raz na dobę	10 ml
>8-9 kg	27 mg raz na dobę	27 mg raz na dobę	4,5 ml raz na dobę	10 ml
>9-10 kg	30 mg raz na dobę	30 mg raz na dobę	5,0 ml raz na dobę	10 ml

* Tabela nie obejmuje wszystkich możliwych wartości w zakresie masy ciała dla podanej populacji.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania nie są przeznaczone dla wcześniaków, to jest dzieci poniżej 36. tygodnia wieku postkonceptyjnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku

Badania profilaktyki podczas epidemii grypy nie były przeprowadzone u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży do zapobiegania grypie podczas występowania masowych zachorowań w danym środowisku to 75 mg oseltamiwiru jeden raz na dobę przez okres do 6 tygodni (lub do 12 tygodni u pacjentów z obniżoną odpornością).

Specjalne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

U chorych z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej. Nie prowadzono badań u dzieci z zaburzeniami wątroby.

Niewydolność nerek

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka lecznicza
> 60 (ml/min)	75 mg dwa razy dobowo
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) dwa razy na dobowo
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz na dobowo
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po każdej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg (zawiesina lub kapsułki) pojedyncza dawka

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis - CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwiru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD

Zapobieganie grypie: U dorosłych i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Klirens kreatyniny	Zalecana dawka profilaktyczna
> 60 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobowo
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz na dobowo
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (zawiesina lub kapsułki) co drugi dzień
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się (brak dostępnych danych)
Pacjenci hemodializowani	30 mg po co drugiej hemodializie
Pacjenci dializowani otrzewnowo*	30 mg (zawiesina lub kapsułki) raz w tygodniu

* Dane pochodzą z badań pacjentów poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych (CAPD); należy się spodziewać, iż karboksylan oseltamiwiru zostanie w większym stopniu usunięty przy użyciu automatycznej dializy otrzewnowej (APD). Jeśli nefrolog uzna za konieczne można dokonać zmiany sposobu leczenia z APD na CAPD.

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 12 lat i młodszych) z niewydolnością nerek, by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna redukcja dawki, o ile nie stwierdza się umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie: Zalecana długość leczenia grypy u pacjentów z obniżoną odpornością wynosi 10 dni (patrz punkty 4.4, 4.8 oraz 5.1). Nie jest wymagane dostosowanie dawki. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej w ciągu pierwszych dwóch dni po wystąpieniu objawów grypy.

Profilaktyka sezonowa: Długotrwała profilaktyka sezonowa trwająca do 12 tygodni była oceniana u pacjentów z obniżoną odpornością (patrz punkt 4.4, 4.8 oraz 5.1).

Sposób podawania

W opakowaniu dołączony jest doustny dozownik o pojemności 3 ml i 10 ml do dawkowania leku. Zaleca się, aby przed wydaniem pacjentowi produktu, Tamiflu proszek do sporządzania zawiesiny doustnej został przygotowany przez farmaceutę (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oseltamiwir jest skuteczny tylko w przypadku choroby spowodowanej przez wirusy grypy. Nie ma dowodów na skuteczność oseltamiwiru w przypadku choroby spowodowanej przez inne czynniki niż wirusy grypy (patrz punkt 5.1).

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Podawanie Tamiflu nie może wpływać na decyzję o stosowaniu u danej osoby corocznego szczepienia przeciw grypie. Ochrona przed grypą trwa jedynie tak długo, jak długo podaje się Tamiflu. Tamiflu powinno się stosować do leczenia i zapobiegania grypie tylko wtedy, gdy wiarygodne dane epidemiologiczne wskazują, że wirus krąży w danym środowisku.

Wykazano, że wrażliwość krążących szczepów wirusa na oseltamiwir znacznie się różni (patrz punkt 5.1). Dlatego lekarz przed podjęciem decyzji o zastosowaniu Tamiflu powinien uwzględnić najnowsze dostępne informacje dotyczące wrażliwości krążących szczepów wirusa na oseltamiwir.

Ciężkie schorzenia współistniejące

Nie są dostępne informacje o bezpieczeństwie i skuteczności oseltamiwiru u osób ze schorzeniami na tyle ciężkimi lub niestabilnymi, że są uważane za wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce grypy u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

Choroby serca i (lub) układu oddechowego

Nie ustalono skuteczności oseltamiwiru w leczeniu osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego. W tych populacjach nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań między leczeniem oseltamiwirem i podawaniem placebo (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 36 tygodni wieku postkonceptyjnego).

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek występującej u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) i dorosłych zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u niemowląt i dzieci (w wieku 1 roku lub starszych) z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u chorych na grypę, którzy nie przyjmują oseltamiwiru. Należy ściśle obserwować pacjentów, czy nie występują u nich zmiany zachowania oraz rozważyć zagrożenia i korzyści z dalszego leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Ten produkt leczniczy zawiera benzoesan sodu. Benzoesan sodu (E211) może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków (do 4. tygodnia życia).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Właściwości farmakokinetyczne oseltamiwiru, takie jak niski stopień wiązania z białkami i metabolizm niezależny od systemów CYP450 i glukuronidazy (patrz punkt 5.2) sugerują, że wystąpienie znaczących klinicznie interakcji lekowych za pośrednictwem tych mechanizmów jest mało prawdopodobne.

Probenecyd

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, przyjmujących jednocześnie probenecyd, nie jest konieczna zmiana dawki. Jednoczesne stosowanie probenecydu, który jest silnym inhibitorem anionowej drogi wydzielania w cewkach nerkowych, prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ekspozycji na aktywny metabolit oseltamiwiru.

Amoksylicyna

Oseltamiwir nie wykazuje interakcji kinetycznych z amoksylicyną, która jest wydalana tą samą drogą, co sugeruje, że interakcje oseltamiwiru zachodzące tą drogą są słabe.

Wydalanie przez nerki

Wystąpienie znaczących klinicznie interakcji, spowodowanych konkurencją o wydzielanie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielanie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom przyjmującym jednocześnie wydalone tą samą drogą substancje o wąskim marginesie terapeutycznym (np. chlorpropamid, metotreksat, fenylobutazon).

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono żadnych interakcji farmakokinetycznych oseltamiwiru, ani jego głównych metabolitów podczas jednoczesnego podawania z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia), rymantadyną lub warfaryną (u osób stabilnych leczonych warfaryną i nie chorujących na grypę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Grypa wiąże się z niekorzystnym wpływem na ciążę i płód oraz ryzykiem powstania poważnych wad wrodzonych, w tym wrodzonych wad serca. Duża liczba danych dotyczących ekspozycji na oseltamiwir kobiet w ciąży, uzyskanych ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i z badań obserwacyjnych (ponad 1000 wyników narażenia na lek w pierwszym trymestrze) wskazują na brak toksyczności oseltamiwiru powodującej wady wrodzone płodu/novorodka.

Jednak w jednym badaniu obserwacyjnym, mimo braku zwiększenia całkowitego ryzyka wad wrodzonych, wyniki dotyczące występowania poważnych wrodzonych wad serca diagnozowanych w ciągu 12 miesięcy po urodzeniu nie były jednoznaczne. W tym badaniu częstość występowania poważnych wrodzonych wad serca po narażeniu na oseltamiwir w pierwszym trymestrze ciąży wyniosła 1,76% (7 niemowląt na 397 ciąż) w porównaniu z 1,01% w ciążach z populacji ogólnej bez narażenia na lek (iloraz szans 1,75, 95% przedział ufności 0,51 do 5,98). Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jasne, gdyż badanie miało ograniczoną moc. Co więcej, badanie to było zbyt małe, aby wiarygodnie ocenić poszczególne rodzaje poważnych wad wrodzonych; ponadto, populacje kobiet

narażonych na działanie oseltamiwiru i kobiet nienarażonych nie mogły być w pełni porównane, w szczególności, jeśli chodzi o potwierdzenie czy zachorowały czy nie zachorowały na grypę.

Badania na zwierzętach nie wskazują na toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu Tamiflu może być rozważane w czasie ciąży jeśli jest niezbędne i po rozważeniu dostępnych informacji o bezpieczeństwie i korzyściach (dane dotyczące korzyści ze stosowania dla kobiet w ciąży, patrz punkt 5.1 „Leczenie grypy u kobiet w ciąży”) oraz patogenności krążącego szczepu wirusa grypy.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczura, oseltamiwir oraz aktywny metabolit są wydzielane w mleku. Dane dotyczące dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące oseltamiwir oraz wydzielania oseltamiwiru do mleka matki są bardzo ograniczone. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir i aktywny metabolit były wykrywane w mleku matki, jednak ich stężenia były na tyle niskie, że dawka u niemowlęcia karmionego piersią byłaby subterapeutyczna.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, patogenność krążącego wirusa grypy oraz chorobę zasadniczą kobiety karmiącej piersią, można rozważyć podawanie oseltamiwiru, jeśli istnieją istotne potencjalne korzyści dla karmiącej piersią matki.

Płodność

Dane przedkliniczne nie dowodzą, aby lek Tamiflu wywierał wpływ na płodność u kobiet lub mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Tamiflu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 6049 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1473 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3990 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 253 dzieci, otrzymujących Tamiflu lub placebo/nieleczonych w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 245 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 7 pacjentów z grupy młodzieży i 39 dzieci) otrzymywało Tamiflu w leczeniu grypy i 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci, z pośród których 10 otrzymywało Tamiflu a 8 placebo) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy.

U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności i wymioty w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności w badaniach dotyczących profilaktyki. Większość tych reakcji niepożądanych (ARs) była zgłaszana jako jednorazowe wystąpienie w pierwszej lub drugiej dobie leczenia i ustępowała samoistnie w ciągu 1-2 dni. U dzieci najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były wymioty. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

Do rzadkich, poważnych działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu oseltamiwiru do obrotu należą: reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne, zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczkę), obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka, krwawienie z przewodu pokarmowego i zaburzenia neuropsychiatryczne. (Zaburzenia neuropsychiatryczne, patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Reakcje niepożądane (ARs) wymienione w tabeli poniżej mieszczą się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Reakcje niepożądane (ARs) są kwalifikowane do odpowiedniej kategorii w tabelach odpowiednio do łącznej analizy danych z badań klinicznych.

Leczenie i zapobieganie grypie u dorosłych i młodzieży:

Tabela 1 przedstawia najczęstsze reakcje niepożądane (ARs) obserwowane w badaniach dotyczących leczenia i profilaktyki z udziałem dorosłych i (lub) młodzieży, którym podawano zalecaną dawkę (75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni w ramach leczenia oraz 75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni w ramach profilaktyki).

Profil bezpieczeństwa zgłaszany u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę Tamiflu w ramach profilaktyki (75 mg raz na dobę przez maksymalnie 6 tygodni) był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego w badaniach dotyczących leczenia, pomimo dłuższego czasu przyjmowania produktu w badaniach profilaktyki.

Tabela 1 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dorosłych i młodzieży lub zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Post Marketing Surveillance)

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości	reakcje anafilaktyczne, reakcje rzekomoanafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne				wzburzenie, nieprawidłowe zachowanie, niepokój, splątanie, urojenia, majaczenia, halucynacje, koszmary, samookaleczenie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bezsenna	zmieniony poziom świadomości, drgawki	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca	
Zaburzenia		kaszel,		

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbędnie często	Rzadko
układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		ból gardła, wodnisty wyciek z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność		krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk, zapalenie skóry, wysypka, pokrzywka	obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, gorączka, ból kończyn		

Leczenie i zapobieganie grypie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1473 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). 851 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 158 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99), 6-tygodniowym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u dzieci (n = 49) i 12-tygodniowym pediatrycznym badaniu dotyczącym zapobiegania sezonowego u pacjentów z obniżoną odpornością (n = 10).

Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Reakcje niepożądane występujące w badaniach dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci (dawkovanie oparte na wieku/masie ciała [od 30 mg do 75 mg raz na dobę])

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie ucha środkowego		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia oka:		zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)		
Zaburzenia ucha i błędnika:		ból ucha	zaburzenia błony bębenkowej	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa,	wodnista wydzielina z nosa		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), niestrawność, nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry)	

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zaburzenia psychiczne i układu nerwowego

Grypa może być związana z szeregiem różnych objawów neurologicznych i behawioralnych, w tym halucynacjami, majaczeniami i zmianami behawioralnymi, w niektórych przypadkach zakończonych zgonem. Zdarzenia te mogą wystąpić w razie zapalenia mózgu lub encefalopatii, lecz także bez ciężkiego schorzenia.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów chorych na grypę, którzy przyjmowali Tamiflu obserwowano przypadki drgawek i majaczenia (w tym również zmiany świadomości, splątanie, zmiany behawioralne, omamy, halucynacje, wzburzenie, niepokój, koszmary), w bardzo małej liczbie przypadków zakończone samookaleczeniem lub zgonem. Te zdarzenia występowały i ustępowały nagle i szybko i obserwowano je przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Udział Tamiflu w tych zdarzeniach jest nieznany. Podobne reakcje neuropsychiatryczne występowały również u pacjentów chorych na grypę, którzy nie przyjmowali Tamiflu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i podwyższona aktywność enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobą grypopodobną. Do tych przypadków należy piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym i (lub) niewydolność wątroby.

Inne populacje specjalne

Dzieci (niemowlęta w wieku poniżej 1 roku)

W dwóch badaniach mających na celu opisanie farmakokinetyki, farmakodynamiki i profilu bezpieczeństwa terapii z użyciem oseltamiwiru u 135 dzieci w wieku poniżej 1 roku zarażonych grypą stwierdzono, że profil bezpieczeństwa był zbliżony w poszczególnych kohortach wiekowych, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były wymioty, biegunki i pieluszkowe zapalenie skóry (patrz punkt 5.2). Brak jest dostatecznych danych dla niemowląt w wieku postkonceptyjnym poniżej 36. tygodnia.

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oseltamiwiru w leczeniu grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, pochodzące z prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych (obejmujących łącznie ponad 2400 niemowląt z tej grupy wiekowej), epidemiologicznej bazy danych oraz zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu sugerują, że profil bezpieczeństwa u niemowląt w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Osoby w starszym wieku i osoby z przewlekłą chorobą serca i (lub) układu oddechowego

Populacja objęta badaniami dotyczącymi leczenia grypy składa się z dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących oraz pacjentów z grupy ryzyka (pacjenci, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia powikłań grypy, np. osoby starsze i pacjenci z przewlekłą chorobą serca lub układu oddechowego). Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy ryzyka był zbliżony pod względem jakościowym do obserwowanego u dorosłych i (lub) młodzieży bez schorzeń współistniejących.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością oceniono w dwóch badaniach z użyciem dawki standardowej lub wysokiej dawki (dawka podwojona lub dawka potrojona) dawek Tamiflu (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu obserwowany w tych badaniach był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym we wcześniejszych badaniach klinicznych, w których Tamiflu podawano w leczeniu grypy pacjentom bez obniżonej odporności we wszystkich grupach wiekowych (pod innymi względami zdrowym pacjentom lub pacjentom „z grupy ryzyka” [tj. pacjentom ze współwystępowaniem chorób układu oddechowego i (lub) serca]). Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w grupie dzieci z obniżoną odpornością były wymioty (28%).

W 12-tygodniowym badaniu profilaktyki z udziałem 475 pacjentów z obniżoną odpornością, w tym 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat i starszych, profil bezpieczeństwa u 238 pacjentów, którzy przyjmowali oseltamiwir był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

Profil reakcji niepożądanych u dzieci z astmą oskrzelową był jakościowo zbliżony do obserwowanego u dzieci bez schorzeń współistniejących.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Raporty dotyczące przedawkowania produktu Tamiflu zgłaszano z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie raportowano zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane zgłaszane w następstwie przedawkowania były podobne pod względem rodzaju i częstości występowania do tych obserwowanych po zastosowaniu Tamiflu w dawkach terapeutycznych, opisanych w punkcie 4.8.

Nie jest znane specyficzne antidotum.

Dzieci i młodzież

Przedawkowanie zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej oraz podczas podawania Tamiflu dzieciom.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitory neuraminidazy Kod ATC: J05AH02

Fosforan oseltamiwiru jest prekursorem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Ten aktywny metabolit jest selektywnym inhibitorem enzymów neuraminidazowych wirusa grypy, które są glikoproteinami występującymi na powierzchni wirionu. Aktywność neuraminidazy wirusowej ma istotny wpływ zarówno na проникnięcie cząstki wirusa do niezakażonych komórek, jak i na uwolnienie świeżo wytworzonych cząstek wirusa z zakażonych komórek i dalsze rozprzestrzenianie się zakaźnych wirusów w organizmie.

Karboksylan oseltamiwiru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwiru hamuje zakażenie wirusem grypy i replikację *in vitro*. *In vivo* na modelach zwierzęcych, przy ekspozycji na lek antywirusowy podobnej do tej, jaką osiąga się u człowieka podając 75 mg dwa razy na dobę, oseltamiwir podawany doustnie hamuje replikację i patogenność wirusa grypy A i B.

Aktywność przeciwwirusowa oseltamiwiru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC₅₀ enzymu neuraminidazy dla oseltamiwiru w klinicznie izolowanej grypie A wynosi od 0,1 nM do 1,3 nM, zaś dla grypy B wynosi 2,6 nM. W opublikowanych badaniach opisywano wyższe wartości IC₅₀ dla grypy B, aż do średniej wartości 8,5 nM.

Badania kliniczne

Leczenie zakażenia grypy

Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A.

Oseltamiwir jest skuteczny tylko wobec choroby spowodowanej wirusem grypy. Dlatego przedstawiono wyłącznie analizy statystyczne dla chorych zakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji, która obejmowała zarówno osoby zakażone wirusem grypy, jak i bez tego wirusa (ITT) pierwotna skuteczność preparatu była zmniejszona proporcjonalnie do liczby osób niezakażonych wirusem grypy. W całej leczonej populacji zakażenie grypą potwierdzono u 67% (od 46% do 74%) pacjentów biorących udział w badaniu. Wśród osób w starszym wieku 64% było zakażonych wirusem grypy (ang. influenza-positive), zaś wśród pacjentów z chorobami serca i (lub) układu oddechowego wirusem grypy zakażonych było 62%. We wszystkich badaniach III fazy

pacjentów rekrutowano do badania jedynie w okresie, gdy wirus grypy krążył w lokalnym środowisku.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i starsza: Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli zgłosili się w ciągu 36 godzin od wystąpienia objawów i mieli gorączkę $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży ($N = 2413$) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95% przedział ufności 4,9 – 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95% przedział ufności 4,0 – 4,4 dnia; $p \leq 0,0001$).

Odsetek chorych, u których wystąpiły specyficzne powikłania ze strony dolnych dróg oddechowych (przede wszystkim zapalenie oskrzeli) leczone antybiotykami, zmniejszył się z 12,7% (135/1063) w grupie placebo do 8,6% (116/1350) w grupie leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0012$).

Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka: U osób w starszym wieku (≥ 65 lat) i u osób z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego, otrzymujących 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni, średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. Całkowity czas trwania gorączki zmniejszył się o jeden dzień w grupie leczonej oseltamiwirem. U osób starszych, zakażonych wirusem grypy, oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami, z 19% (52/268) w grupie placebo do 12% (29/250) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,0156$).

U zakażonych wirusem grypy pacjentów z przewlekłymi chorobami serca i (lub) układu oddechowego łączna częstość występowania powikłań ze strony dolnych dróg oddechowych (głównie zapalenia oskrzeli) leczonych antybiotykami wynosiła 17% (22/133) w grupie placebo i 14% (16/118) w populacji leczonej oseltamiwirem ($p = 0,5976$).

Leczenie grypy u kobiet w ciąży: Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją natomiast dane pochodzące z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu i badań obserwacyjnych, które wskazują na korzyści wynikające z niższej zachorowalności/śmiertelności podczas stosowania produktu w opisanym schemacie dawkowania w tej populacji. Wyniki z analiz farmakokinetycznych wskazują obniżoną ekspozycję na aktywny metabolit, nie zaleca się jednak korekty dawki w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet w ciąży (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne, Specjalne populacje pacjentów).

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od 1 roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) plus kaszel lub katar, 67% pacjentów zakażonych wirusem grypy miało wirusa grypy A, zaś 33% wirusa grypy B. Leczenie oseltamiwirem, rozpoczęte w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów, znacząco zmniejszało czas do ustąpienia choroby (definiowanego jako jednoczesny powrót do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz ustąpienie gorączki, kaszlu i kataru) o 1,5 dnia (95% przedział ufności 0,6 - 2,2 dnia; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Oseltamiwir zmniejszał częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego z 26,5% (53/200) w grupie placebo do 16% (29/183) u dzieci leczonych oseltamiwirem ($p = 0,013$).

Drugie badanie objęło 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat, spośród których 53,6% było zakażonych wirusem grypy. W grupie leczonej oseltamiwirem średni czas trwania choroby nie zmniejszył się znacząco. W tej populacji do dnia 6 (ostatni dzień leczenia) wartość FEV_1 wzrosła o 10,8% w grupie leczonej oseltamiwirem w porównaniu do 4,7% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0148$).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu Tamiflu dotyczących grypy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży.

Wskazanie w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 1 roku opiera się na ekstrapolacji wyników skuteczności u dzieci starszych, a zalecane dawkowanie opiera się na modelowaniu danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Leczenie zakażenia wirusem grypy B: Łącznie 15% populacji zakażonej wirusem grypy miało wirusa grypy B, odsetek ten w poszczególnych badaniach wynosił od 1 do 33%. W pojedynczych badaniach średni czas trwania choroby u osób zakażonych wirusem grypy B nie różnił się znacząco między grupami leczonymi. W celu dokonania analizy zebrano dane 504 osób zakażonych wirusem grypy B, uczestniczących we wszystkich badaniach. Oseltamiwir skracał czas do ustąpienia objawów o 0,7 dnia (95% przedział ufności 0,1 – 1,6 dnia; $p = 0,022$) i czas trwania gorączki ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), kaszlu i kataru o jeden dzień (95% przedział ufności 0,4 – 1,7 dnia; $p < 0,001$), w porównaniu z placebo.

Leczenie grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Do randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny bezpieczeństwa i scharakteryzowania wpływu oseltamiwiru na rozwój opornego wirusa grypy (analiza główna) u pacjentów o obniżonej odporności zakażonych wirusem grypy włączono 151 dorosłych pacjentów, 7 pacjentów z grupy młodzieży oraz 9 dzieci, u których możliwe było dokonanie oceny skuteczności oseltamiwiru (analiza drugorzędowa, brak mocy statystycznej). Do badania włączono pacjentów po przeszczepieniu narządów miękkich, pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych [HSCT], pacjentów zakażonych HIV z liczbą komórek $\text{CD4}^{+} < 500 \text{ komórek/mm}^3$, pacjentów otrzymujących układową terapię immunosupresyjną oraz pacjentów z hematologicznym nowotworem złośliwym. Pacjentów losowo przydzielono do leczenia, w ciągu 96 godzin od wystąpienia objawów przez okres 10 dni. Schemat leczenia obejmował: standardową dawkę (75 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (73 dorosłych pacjentów, 4 pacjentów z grupy młodzieży oraz 4 dzieci) lub podwojoną dawkę (150 mg lub w przypadku dzieci dostosowaną do masy ciała) dwa razy na dobę (78 dorosłych pacjentów, 3 pacjentów z grupy młodzieży oraz 5 dzieci) oseltamiwiru.

Mediana czasu do ustąpienia objawów (TTRS, ang. time to resolution of symptoms) u dorosłych i młodzieży była podobna pomiędzy grupą dawki standardowej (103,4 godziny [95% CI 75,4-122,7]) a grupą dawki podwojonej (107,2 godziny [95% CI 63,9-140,0]). TTRS w grupie dzieci był zmienny, a interpretacja wyników jest ograniczona małą liczebnością próby. Odsetek dorosłych pacjentów z zakażeniami wtórnymi w grupie dawki standardowej i w grupie dawki podwojonej był porównywalny (8,2% w por. z 5,1%). W przypadku dzieci i młodzieży tylko u jednego pacjenta (z grupy młodzieży) przyjmującego standardową dawkę wystąpiło zakażenie wtórne (bakteryjne zapalenie zatok).

Badanie farmakokinetyki i farmakodynamiki zostało przeprowadzone u dzieci z ciężkim obniżeniem odporności (w wieku ≤ 12 lat, $n=30$), otrzymujących dawkę standardową (75 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) w porównaniu z potrojoną dawką (225 mg lub dostosowaną do masy ciała, dwa razy na dobę) oseltamiwiru przez adaptacyjny okres dawkowania od 5 do 20 dni w zależności od czasu trwania fazy rozsiewania wirusa (średni czas leczenia: 9 dni). U żadnego z pacjentów przyjmujących dawkę standardową i u 2 pacjentów w grupie przyjmującej dawkę potrojoną wystąpiło wtórne zakażenie bakteryjne (zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok).

Zapobieganie grypie

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniach nad zapobieganiem po ekspozycji w gospodarstwach domowych i w dwóch badaniach dotyczących zapobiegania sezonowego. Pierwotnym wskaźnikiem skuteczności we wszystkich tych badaniach była częstość występowania potwierdzonej laboratoryjnie grypy. Wirulencja podczas epidemii grypy nie jest możliwa do przewidzenia i różni się w zależności od regionu i z sezonu na sezon, dlatego liczba osób, wymagających leczenia (NNT, ang. number needed to treat), by zapobiec jednemu przypadkowi zachorowania na grypę, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6% spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na grypę, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na grypę i trwało przez siedem dni. Grypę potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir

znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grypę z 24/200 (12%) w grupie placebo do 2/205 (1%) w grupie leczonej oseltamiwirem (redukcja o 92%; [95% przedział ufności 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). U osób kontaktujących się z chorymi na potwierdzoną grypę wskaźnik NNT wynosił 10 (95% przedział ufności 9 – 12), natomiast w całej populacji (ITT) wzrastał do 16 (95% przedział ufności 15 – 19) niezależnie od tego, czy u chorego wskaźnikowego potwierdzono zakażenie wirusem grypy.

Skuteczność oseltamiwiru w zapobieganiu naturalnie występującej grypie wykazano w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej u domowników obejmujących osoby dorosłe, młodzież i dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat, zarówno wśród przypadków wskaźnikowych grypy, jak i kontaktów rodzinnych. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność w tym badaniu była częstość występowania, potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników. Leczenie profilaktyczne oseltamiwirem stosowano przez 10 dni. W populacji tej stwierdzono zmniejszenie częstości występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy u domowników z 20% (27/136) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 7% (10/135) w grupie, która otrzymywała leczenie profilaktyczne (redukcja o 62,7%, [95% przedział ufności 26,0-81,2, $p = 0,0042$]). U domowników będących wskaźnikowymi przypadkami grypy wystąpiło zmniejszenie częstości występowania grypy z 26% (23/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11% (9/84) w grupie, która taką profilaktykę stosowała (redukcja o 58,5%, [95% przedział ufności 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

Analiza podgrupy dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat wykazała znaczące zmniejszenie występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy z 19% (21/111) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 7% (7/104) w grupie stosującej profilaktykę (redukcja o 64,4%, [95% przedział ufności 15,8-85,0, $p = 0,0188$]). Wśród dzieci, które nie wydzielały wirusa na początku badania, częstość występowania potwierdzonych laboratoryjnie, klinicznych przypadków grypy zmniejszyła się z 21% (15/70) w grupie nieotrzymującej profilaktyki do 4% (2/47) w grupie, która stosowała leczenie profilaktyczne (redukcja o 80,1%, [95% przedział ufności 22,0-94,9, $p = 0,0206$]). Wskaźnik NNT dla populacji pediatrycznej wyniósł 9 (95% przedział ufności 7-24) i 8 (95% przedział ufności 6, górna granica nie była mierzalna) odpowiednio w całej populacji (ITT) i w przypadku kontaktów dzieci z przypadkami wskaźnikowymi grypy (ITTII).

Profilaktyka grypy po ekspozycji u niemowląt młodszych niż 1 rok życia podczas pandemii:

Profilaktyka podczas pandemii grypy u dzieci w wieku 0-12 miesięcy nie była przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych. W celu zapoznania się ze szczegółami dotyczącymi symulacji ekspozycji patrz punkt 5.2.

Profilaktyka podczas epidemii grypy w danym środowisku: W sumarycznej analizie dwóch innych badań, przeprowadzonych na nieszczepionych dorosłych bez innych schorzeń, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni podczas wybuchu grypy w danym środowisku znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzanych zachorowań na grypę z 25/519 (4,8%) w grupie otrzymującej placebo do 6/520 (1,2%) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 76%; 95% przedział ufności 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 28 (95% przedział ufności 24 – 50).

W badaniu przeprowadzonym na grupie osób starszych w domach opieki, w którym 80% uczestników otrzymało szczepienie przeciw grypie w sezonie, w którym prowadzono badanie, oseltamiwir podawany w dawce 75 mg jeden raz na dobę przez 6 tygodni znacząco zmniejszał częstość klinicznie stwierdzonych zachorowań na grypę z 12/272 (4,4%) w grupie przyjmującej placebo do 1/276 (0,4%) w grupie przyjmującej oseltamiwir (redukcja o 92% 95% przedział ufności 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$). Wskaźnik NNT w tym badaniu wynosił 25 (95% przedział ufności 23 – 62).

Profilaktyka grypy u pacjentów z obniżoną odpornością: Przeprowadzono podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, randomizowane badanie dotyczące sezonowej profilaktyki grypy u 475 pacjentów z obniżoną odpornością, (388 pacjentów po przeszczepie narządów mięszowych [195 otrzymywało placebo; 193 oseltamiwir], 87 pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych układu krwiotwórczego [43 otrzymywało placebo, 44 oseltamiwir], nie prowadzono badania u pacjentów z innymi przypadkami obniżonej odporności) wśród których było 18 dzieci w wieku od 1 do 12 lat. Głównym punktem końcowym w tym badaniu była częstość występowania laboratoryjnie

potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi, ustalonych na podstawie hodowli wirusa i (lub) czterokrotnego wzrostu poziomu przeciwciał HAI. Częstość występowania laboratoryjnie potwierdzonych przypadków grypy z objawami klinicznymi wynosiła 2,9% (7/238) w grupie otrzymującej placebo i 2,1% (5/237) w grupie otrzymującej oseltamiwir (95% przedział ufności -2,3% – 4,1%; $p = 0,772$).

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu oceny redukcji ryzyka powikłań.

Oporność na oseltamiwir

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Roche badane było ryzyko pojawienia się szczepów wirusa grypy o zmniejszonej podatności lub otwartej oporności na oseltamiwir. Rozwój wirusów opornych na oseltamiwir w czasie leczenia częściej obserwowano u dzieci niż u dorosłych, w zakresie od mniej niż 1% u dorosłych do 18% u dzieci w wieku poniżej 1 roku. U dzieci, u których stwierdzono obecność wirusa opornego na oseltamiwir, na ogół wydalanie wirusa trwało dłużej niż u pacjentów z wrażliwym wirusem. Jednak oporność na oseltamiwir pojawiająca się w trakcie leczenia nie wpływała na odpowiedź na leczenie oraz nie powodowała wydłużenia okresu występowania objawów grypy.

Ogólnie większą częstość występowania oporności na oseltamiwir obserwowano u pacjentów dorosłych i młodzieży z obniżoną odpornością leczonych standardową lub podwojoną dawką oseltamiru przez 10 dni [14,5% (10/69) w grupie dawki standardowej i 2,7% (2/74) w grupie dawki podwojonej] w porównaniu z danymi z badań z udziałem zdrowych pod innymi względami pacjentów dorosłych i młodzieży leczonych oseltamiwrem. Większość dorosłych pacjentów, u których rozwinęła się oporność byli to biorcy przeszczepów (8/10 pacjentów w grupie dawki standardowej i 2/2 pacjentów w grupie dawki podwojonej). Większość pacjentów z wirusem opornym na oseltamiwir było zakażonych grypą typu A i występował u nich wydłużony okres rozsiewania wirusa.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir obserwowana w dwóch badaniach u dzieci z obniżoną odpornością (w wieku ≤ 12 lat) leczonych Tamiflu wynosiła 20,7% (6/29). Spośród 6 dzieci z obniżoną odpornością, u których zaobserwowano w trakcie leczenia oporność na oseltamiwir, 3 otrzymywało standardową dawkę, a 3 pacjentów wysoką dawkę (podwojona lub potrojona dawka). Większość miała ostrą białaczkę limfatyczną i była w wieku ≤ 5 lat.

Częstość występowania oporności na oseltamiwir w badaniach klinicznych

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym *	W badaniu genotypowym i fenotypowym *
Dorośli i młodzież	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Dzieci (1-12 lat)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Niemowlęta (<1 roku)	18,31% (13/71)	18,31 (13/71)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Profilaktyka grypy

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na produkt leczniczy w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych związanych ze stosowaniem Tamiflu w profilaktyce poekspozycyjnej (7 dni), w profilaktyce poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (10 dni) i sezonowej profilaktyce grypy (42 dni) u pacjentów z prawidłową odpornością. Nie stwierdzono oporności podczas 12 tygodni badania dotyczącego profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością.

Dane z badań klinicznych i obserwacji: W szczepach wirusów grypy typu A i B izolowanych od pacjentów nieeksponowanych na oseltamiwir wykazano *in vitro* występowanie naturalnych mutacji związanych ze zmniejszoną wrażliwością na oseltamiwir. Oporne szczepy podczas leczenia oseltamiwrem wyizolowano u pacjentów zarówno z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. U

pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u małych dzieci istnieje wyższe ryzyko wystąpienia szczepów wirusa opornych na oseltamiwir podczas leczenia.

Wyizolowane u pacjentów leczonych oseltamiwirem oraz w warunkach laboratoryjnych szczepy wirusa oporne na oseltamiwir zawierały mutacje w N1 i N2 neuraminidazach. Mutacje wykazywały tendencję do bycia specyficznymi dla podtypu wirusa. Od 2007 roku naturalnie występująca oporność związana z mutacją H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa była stwierdzana sporadycznie. Wrażliwość na oseltamiwir i występowanie tego typu szczepów wirusa wydają się różnić pod względem sezonowym i geograficznym. W 2008 roku H275Y wykryto u > 99% krążących izolatów H1N1 grypy w Europie. W 2009 roku wirus grypy H1N1 („świńskiej grypy”) był prawie wyłącznie wrażliwy na oseltamiwir, tylko ze sporadycznymi raportami dotyczącymi wystąpienia oporności w związku ze stosowaniem zarówno leczniczym, jak i profilaktycznym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Wchłanianie

Oseltamiwir łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu fosforanu oseltamiwiru (proleku) i ulega wydajnemu przekształcaniu, głównie przez esterazy wątrobowe, do aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwiru). Co najmniej 75% dawki doustnej dociera do krążenia w postaci aktywnego metabolitu. Ekspozycja na prolek wynosi poniżej 5% w stosunku do aktywnego metabolitu. Stężenie w osoczu zarówno proleku, jak i aktywnego metabolitu jest proporcjonalne do dawki i nie zmienia się pod wpływem podawania preparatu jednocześnie z pokarmem.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji karboksylanu oseltamiwiru u ludzi wynosi około 23 litrów, co odpowiada objętości płynów pozakomórkowych organizmu. Ponieważ neuraminidaza wykazuje aktywność pozakomórkową, karboksylan oseltamiwiru dociera do wszystkich miejsc, gdzie rozprzestrzenia się wirus grypy.

Wiązanie karboksylanu oseltamiwiru z białkami ludzkiego osocza jest znikome (około 3%).

Biotransformacja

Oseltamiwir jest wydajnie przekształcany do karboksylanu oseltamiwiru przez esterazy znajdujące się przede wszystkim w wątrobie. W badaniach *in vitro* wykazano, że ani oseltamiwir, ani jego aktywny metabolit, nie są substratami ani inhibitorami głównych izoform cytochromu P450. W badaniach *in vivo* nie znaleziono żadnych koniugatów 2 fazy żadnego z tych dwóch związków.

Eliminacja

Wchłonięty oseltamiwir jest eliminowany przede wszystkim (> 90%) poprzez przekształcenie do karboksylanu oseltamiwiru. Związek ten nie podlega dalszemu metabolizmowi i jest wydalany z moczem. Maksymalne stężenie karboksylanu oseltamiwiru w surowicy obniża się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym u większości badanych od 6 do 10 godzin. Aktywny metabolit jest eliminowany w całości poprzez wydzielanie nerkowe. Klirens nerkowy karboksylanu oseltamiwiru (18,8 l/h) przekracza wskaźnik przesączania kłębuszkowego (7,5 l/h), co wskazuje, że poza filtracją kłębkową zachodzi również wydzielanie kanalikowe. Poniżej 20% znakowanej izotopowo dawki doustnej wydala się z kałem.

Inne specjalne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku: Farmakokinetykę, farmakodynamikę i profil bezpieczeństwa Tamiflu oceniono w dwóch niekontrolowanych badaniach otwartych obejmujących zarażone grypą dzieci w wieku poniżej 1 roku (n=135). Prędkość klirensu czynnego metabolitu, skorygowana według masy ciała, zmniejsza się wraz z wiekiem wśród dzieci poniżej 1 roku. Ekspozycja na metabolit wykazuje również większą zmienność u najmłodszych niemowląt. Dostępne dane wskazują, że po

podaniu dawki 3 mg/kg niemowlętom w wieku 0-12 miesięcy uzyskuje się ekspozycję na prolek i metabolit, która zapewnia oczekiwaną skuteczność, przy profilu bezpieczeństwa porównywalnym z tym, który obserwuje się u starszych dzieci i osób dorosłych przyjmujących zatwierdzoną dawkę (patrz punkt 4.1 i 4.2). Zgłaszane zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla starszych dzieci.

Nie ma dostępnych danych dotyczących poekspozycyjnej profilaktyki grypy u niemowląt w wieku poniżej 1 roku. Nie prowadzono badań nad profilaktyką u dzieci w wieku poniżej 12 lat podczas epidemii grypy w danym środowisku.

Profilaktyka po ekspozycji na wirus grypy u dzieci w wieku poniżej 1 roku podczas pandemii:

Symulacja dawkowania 3 mg/kg raz na dobę u dzieci <1 roku wykazuje ekspozycję w takim samym zakresie jak w przypadku podawania dorosłym dawki 75 mg raz na dobę, lub większym. Ekspozycja ta nie przewyższa ekspozycji terapeutycznej dla niemowląt <1 rok (3 mg/kg dwa razy na dobę) i przewiduje się, że będzie skutkowała porównywalnym profilem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8). Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących profilaktyki u niemowląt w wieku <1 roku.

Niemowlęta i dzieci w wieku 1 roku lub starsze:

Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u niemowląt, dzieci i młodzieży od 1 roku do 16 lat. Farmakokinetyka wielokrotnych dawek była badana u małej liczby dzieci biorących udział w badaniu nad kliniczną skutecznością preparatu. Młodsze dzieci eliminowały zarówno prolek, jak i jego aktywny metabolit szybciej, niż dorośli, co prowadziło do mniejszej ekspozycji przy danej dawce wyrażonej w mg/kg. Dawka 2 mg/kg mc. powoduje ekspozycję na karboksylan oseltamiwiru porównywalną do tej, jaką uzyskuje się u dorosłych, otrzymujących pojedynczą dawkę 75 mg (około 1 mg/kg mc.). Farmakokinetyka oseltamiwiru u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszej jest podobna, jak u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym była u osób w starszym wieku (65 do 78 lat) o 25 do 35% wyższa w porównaniu z dorosłymi w wieku poniżej 65 lat, otrzymującymi porównywalne dawki oseltamiwiru. Okresy półtrwania, obserwowane u osób w starszym wieku, były podobne jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na produkt leczniczy i tolerancji można stwierdzić, że u osób w starszym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Podawanie 100 mg fosforanu oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni pacjentom z różnego stopnia niewydolnością nerek wykazało, że ekspozycja na karboksylan oseltamiwiru jest odwrotnie proporcjonalna do upośledzenia czynności nerek. Dawkowanie, patrz punkt 4.2.

Niewydolność wątroby

Z badań *in vitro* wynika, że nie należy się spodziewać, by ekspozycja na oseltamiwir była znacząco zwiększona lub ekspozycja na jego aktywny metabolit znacząco zmniejszona u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Kobiety w ciąży

Zbiorcza analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że schemat dawkowania Tamiflu opisany w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania prowadzi do niższej (średnio o 30% dla wszystkich trymestrów) ekspozycji na aktywny metabolit u kobiet ciężarnych w porównaniu z kobietami nie będącymi w ciąży. Niższa przewidywalna ekspozycja pozostaje jednak na poziomie wyższym niż minimalne stężenie hamujące (wartości IC₉₅, IC – Inhibitory Concentration) i działa terapeutycznie na różne szczepy wirusa grypy. Istnieją ponadto dowody z badań obserwacyjnych wskazujące na korzyści, jakie ta populacja może odnieść ze stosowania produktu w podanym schemacie dawkowania. Nie zaleca się zatem korekty dawek w leczeniu lub profilaktyce grypy u kobiet ciężarnych (patrz punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację).

Pacjenci z obniżoną odpornością

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że leczenie oseltamiwirem pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat) z obniżoną odpornością (zgodnie z opisem podanym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania) powoduje zwiększoną przewidywaną ekspozycję (od około 5% do 50%) na aktywny metabolit w porównaniu z pacjentami bez obniżonej odporności, u których występuje porównywalny klirens kreatyniny. Z uwagi na szeroki margines bezpieczeństwa aktywnego metabolitu dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów ze względu na obniżoną odporność. Jednak, w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością i zaburzeniami czynności nerek, dawki należy dostosować zgodnie z opisem podanym w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne z dwóch badań z udziałem pacjentów z obniżoną odpornością wykazały, że w przypadku ekspozycji wyższych niż uzyskane po podaniu dawki standardowej nie wystąpiła istotna dodatkowa korzyść.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne zebrane na podstawie konwencjonalnych badań nad farmakologią bezpieczeństwa, toksycznością powtarzanych dawek i genotoksycznością nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Wyniki konwencjonalnych badań na gryzoniach dotyczących karcynogenności wykazały zależną od dawki tendencję do zwiększenia częstości występowania niektórych nowotworów, typowych dla szczepu gryzoni użytego do badań. Rozważając zakresy ekspozycji stosowane w badaniach na gryzoniach i uwzględniając oczekiwaną ekspozycję u ludzi, wyniki te nie zmieniają współczynnika korzyść-ryzyko stosowania Tamiflu we wskazaniach terapeutycznych.

Badania teratogenności prowadzono na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio do 1500 mg/kg mc./dobę i do 500 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono żadnego wpływu na rozwój płodu. W badaniach nad płodnością szczurów otrzymujących dawkę do 1500 mg/kg mc./dobę nie wykazano negatywnych reakcji u żadnej płci. W badaniach prenatalnych i postnatalnych u szczurów zaobserwowano wydłużenie porodu po dawce 1500 mg/kg mc./dobę: margines bezpieczeństwa między ekspozycją u ludzi i najwyższą ekspozycją niedziałającą niekorzystnie (500 mg/kg/dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20% ekspozycji matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Ograniczone dane wskazują, że oseltamiwir oraz jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka matki. Ekstrapolacja danych zwierzęcych pozwala szacować, że wydzielanie obu związków wynosiłoby odpowiednio około 0,01 mg/dobę i 0,3 mg/dobę.

W „maksymalizującym” teście na świnkach morskich wykazano zdolność oseltamiwiru do podrażnienia skóry. U około 50% zwierząt poddanych działaniu nieprzetworzonej substancji aktywnej wystąpił rumień. Stwierdzono odwracalne podrażnienie oczu u królika.

Podczas gdy bardzo wysokie, pojedyncze, doustne dawki fosforanu oseltamiwiru aż do najwyższej dawki badanej (1310 mg/kg), nie powodowały reakcji niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Reakcje te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano reakcji niepożądanych, również w przypadku leczenia przewlekłego (500 mg/kg mc./dobę podawane od 7. do 21. dnia po porodzie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)

Sodu diwodorocytrynian (E331[a])

Guma ksantan (E415)

Sodu benzoesan (E211)

Sodu sacharynian (E954)

Tytanu dwutlenek (E171)

Aromat tutti frutti (zawierający maltodekstrynę kukurydzianą, glikol propylenowy, gumę arabską E414 i substancje aromatyczne identyczne z naturalnymi - głównie składające się z aromatu bananowego, ananasowego i brzoskwiniowego).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po sporządzeniu zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 10 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml butelkę z pomarańczowego szkła (z nakrętką z polipropylenu zabezpieczającą przed dostępem dzieci, zewnętrzna część: polietylen; wewnętrzna część: polipropylen; wkładka (ang. liner): polietylen) z 13 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, plastikowy łącznik (polietylen niskiej gęstości), plastikowy 3 ml doustny dozownik (z podziałką 0,1 ml) i 10 ml doustny dozownik (z podziałką 0,5 ml) (zbiorniczek i tłok: polipropylen, silikonowy pierścień uszczelniający) oraz plastikowy kubek miarowy (polipropylen).

Wielkość opakowania jedna butelka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Zaleca się, aby zawiesinę doustną Tamiflu sporządzał farmaceuta przed wydaniem leku pacjentowi.

Po rozpuszczeniu w 55 ml wody, dostępna do użycia objętość zawiesiny doustnej pozwala na pobranie łącznie 10 dawek po 30 mg oseltamiwiru.

Przygotowanie doustnej zawiesiny

1. Postukać delikatnie kilka razy zamkniętą butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Odmierzyć 55 ml wody, napełniając kubek miarowy do wskazanego poziomu (kubek miarowy jest dołączony do opakowania).
3. Dodać całą objętość 55 ml wody do butelki, ponownie zakręcić butelkę i dobrze potrząsnąć zamkniętą butelką przez 15 sekund.
4. Zdjąć nakrętkę i włożyć łącznik do szyjki butelki.
5. Zamknąć szczelnie butelkę nakrętką (na końcu łącznika). W ten sposób uzyskamy pewność, że łącznik znajduje się w butelce we właściwej pozycji.

Po sporządzeniu zawiesina proszku Tamiflu jest nieprzezroczysta i ma barwę białą do jasnożółtej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/222/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopad 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

- **Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego**

Podmiot odpowiedzialny zapewnia, że podczas wprowadzania produktu Tamiflu 6 mg / ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać lub stosować Tamiflu otrzymają Komunikat do fachowych pracowników opieki zdrowotnej (z ang. *Direct Healthcare Professional Communication letter*), którego tekst jest załączony do raportu oceny Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP). Podmiot odpowiedzialny uzgodni plan komunikacji dla listu DHPC z Właściwymi organami krajów państw członkowskich, w których list będzie dystrybuowany.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Opakowanie zewnętrzne (kartonik)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde
oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda twarda kapsułka zawiera fosforan oseltamiwiru, co odpowiada 30 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/222/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tamiflu 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 30 mg kapsułki
oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Opakowanie zewnętrzne (kartonik)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde
oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda twarda kapsułka zawiera fosforan oseltamiwiru, co odpowiada 45 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/222/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tamiflu 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 45 mg kapsułki
oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Opakowanie zewnętrzne (kartonik)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde
oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda twarda kapsułka zawiera fosforan oseltamiwiru, co odpowiada 75 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/222/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tamiflu 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 75 mg kapsułki
oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne (kartonik)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 6 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 butelka zawiera 390 mg oseltamiwiru. Objętość końcowa po rozтворzeniu wynosi 65 ml. Każdy ml zawiesiny zawiera 6 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol.
W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 butelka
Zawiera także 1 plastikowy łącznik, 1 kubek miarowy (55 ml), 1 plastikowy doustny dozownik o pojemności 3 ml oraz 1 plastikowy doustny dozownik o pojemności 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania
Do użycia doustnego po odtworzeniu
Wstrząsnąć butelką przed użyciem
Uwaga: dozownik posiada oznakowanie w mililitrach (ml)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Po przygotowaniu, przechowywać poniżej 25°C przez 10 dni

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/222/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

tamiflu

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na butelkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 6 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
oseltamiwir

2. SPOSÓB PODANIA

Do użycia doustnego po odtworzeniu
Wstrząsnąć butelką przed użyciem

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Objętość przygotowanej zawiesiny wynosi 65 ml
1 ml zawiera 6 mg oseltamawiru

6. INNE

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Zawiesina doustna: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez 10 dni

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu
3. Jak stosować lek Tamiflu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tamiflu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje

- Lek Tamiflu jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt (w tym u noworodków urodzonych o czasie) do **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz kiedy wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Lek Tamiflu może również zostać przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom oraz niemowlętom w wieku powyżej 1 roku w celu **zapobiegania grypie**. Każdy przypadek jest rozpatrywany indywidualnie – na przykład jeśli pacjent miał kontakt z osobą chorą na gripę.
- Lek Tamiflu może być przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom i niemowlętom (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie) jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych okolicznościach, na przykład podczas globalnej epidemii grypy (*pandemii grypy*), gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony.

Tamiflu zawiera *oseltamiwir*, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie gripą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (*epidemii*), kiedy to wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne są na ogół wynikiem rozwijania się innych chorób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu

Kiedy nie przyjmować leku Tamiflu

- **jeśli pacjent ma uczulenie (*nadwrażliwość*) na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Tamiflu wymienionych w punkcie 6.**

W przypadku takiej sytuacji **należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy używać Tamiflu.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza, który przepisał lek:

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Tamiflu **należy niezwłocznie poinformować lekarza:**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży). Objawy te mogą być rzadkimi ale poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tamiflu nie jest szczepionką przeciw grypie

Tamiflu nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzeniania się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Tamiflu nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Inne leki i Tamiflu

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenylobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Tamiflu na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi dziecko piersią, aby mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tamiflu nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Informacja o niektórych składnikach leku Tamiflu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tamiflu

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Tamiflu należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Zalecane dawkowanie

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę, zazwyczaj najlepiej jedną rano i jedną wieczorem. **Ważne jest, żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia**, nawet jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie będzie kontynuowane przez 10 dni.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę przez 10 dni, najlepiej rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta. Należy przyjmować ilość kapsułek lub zawiesiny doustnej przepisanej przez lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** dwa razy na dobę	75** mg raz na dobę

*U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg, i maksymalnie 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg dwa razy na dobę	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg, i maksymalnie 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** raz na dobę

*U dzieci ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku (0-12 miesięcy)

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku w celu profilaktyki w czasie pandemii grypy powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
3 kg do 10+ kg	3 mg na kg masy ciała**, dwa razy na dobę	3 mg na kg masy ciała**, dwa razy na dobę	3 mg na kg*** raz na dobę

*U niemowląt ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**mg na kg = mg na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia. Na przykład:

jeśli sześciomiesięczne niemowlę waży 8 kg, dawka wynosi 8 kg x 3 mg na kg = 24 mg

Sposób podawania

Kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek nie wolno dzielić ani rozgryzać.

Tamiflu można przyjmować z posiłkiem lub bez niego. Przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

Osoby, które mają trudności z polykaniem kapsułek mogą stosować lek Tamiflu w postaci płynnej *zawiesina doustna*. Jeśli pacjent wymaga zawiesiny, ale zawiesina nie jest dostępna w aptece, można sporządzić postać płynną Tamiflu z kapsułek. **Instrukcje, patrz Przygotowanie postaci płynnej Tamiflu w domu.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Tamiflu i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu Tamiflu dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci Tamiflu dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom Tamiflu w postaci kapsułek lub płynu.

Pominięcie przyjęcia leku Tamiflu

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku Tamiflu

Nie ma żadnych działań niepożądanych, jeśli przyjmowanie leku Tamiflu zostało przerwane. Jeśli jednak przerwanie przyjmowania Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczką): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwioplucie
- zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Tamiflu to: nudności, wymioty, ból żołądka, rozstrój żołądka, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują, w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadkie, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza
(mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie przypadki

- drgawek i majaczenia w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszania, nienormalnego zachowania
- omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na gripę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzież, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany w zachowaniu opisanych powyżej.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy
- Nudności.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Kaszel
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Ból
- Ból kończyn
- Wodnista wydzielina z nosa
- Trudności ze spaniem
- Ból gardła
- Ból żołądka
- Zmęczenie
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- Rozstrój żołądka
- Wymioty.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Reakcje alergiczne
- Zmieniony poziom świadomości
- Drgawki
- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadkie działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 1000 osób)

- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat**Bardzo częste działania niepożądane**

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Ból głowy
- Nudności
- Wodnista wydzielina z nosa
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Rozstrój żołądka.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Zapalenie skóry
- Zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1. roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 0 do 12 miesięcy są najczęściej podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starszych). Ponadto zgłaszano biegunkę i wysypkę pieluszkową.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje, lub**
- **jeśli objawy grypy nasilą się lub nadal utrzymuje się gorączka należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tamiflu

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tamiflu

- Każda kapsułka twarda zawiera oseltamiwir w ilości równoważnej 30 mg oseltamiwiru
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsułek: skrobia wstępnie żelowana, talk, powidon, kroscarmeloza sodowa oraz stearylofumarany sodowe
otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) i tytanu dwutlenek (E171)
barwnik, którym wykonano napisy na kapsułkach: szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171) oraz FD i C Blue 2 (indygotyna, E132).

Jak wygląda lek Tamiflu i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda 30 mg składa się z jasnożółtej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i jasnożółtej nieprzezroczystej większej części z napisem „30 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde są dostępne w blistrach po 10 sztuk.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacja dla użytkownika

Dla osób, które mają trudności z polykaniem kapsułek, w tym bardzo małe dzieci, jest lek w postaci płynnej, *Tamiflu zawiesina doustna*.

Jeśli pacjent potrzebuje postaci płynnej, która nie jest dostępna, zawiesina może być przygotowana w aptece z kapsułek Tamiflu (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*). Preferowany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać postać płynną Tamiflu z kapsułek w domu.

Dawki są takie same zarówno do leczenia grypy, jak i zapobiegania grypie. Różnica polega na częstotliwości stosowania.

Przygotowanie postaci płynnej Tamiflu domu

- **Jeśli pacjent posiada odpowiednie kapsułki** do wymaganej dawki (dawka 30 mg lub 60 mg), należy otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z łyżeczką (lub mniej) odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Taka dawka jest na ogół odpowiednia dla dzieci powyżej 1 roku. **Patrz pierwsza część instrukcji.**
- **Jeśli pacjent wymaga mniejszej dawki**, przygotowanie postaci płynnej Tamiflu z kapsułek obejmuje dodatkowe czynności. Są one odpowiednie dla młodszych dzieci i niemowląt, które zwykle wymagają dawki Tamiflu mniejszej niż 30 mg. **Patrz druga część instrukcji.**

Dzieci w wieku 1. do 12 lat

W celu przygotowania 30 mg lub 60 mg dawki, będzie potrzebne:

- **Jedna lub dwie kapsułki Tamiflu 30 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Jedna mała miseczka**
- **Łyżeczka (obj. 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu, np.: czekoladowy lub wiśniowy syrop oraz polewa do deserów jak sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem: należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Sprawdzić czy dawka jest właściwa

W celu ustalenia właściwej dawki należy odnaleźć masę ciała pacjenta w lewej kolumnie tabeli. Następnie należy sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek potrzebną do podania jednej dawki. Ilość jest taka sama zarówno do leczenia jak i zapobiegania grypie.

Dawka 30 mg	
Dawka 60 mg	

Do przygotowania dawki 30 mg i 60 mg należy używać wyłącznie kapsułek 30 mg. Nie należy przygotowywać dawki 45 mg lub 75 mg używając zawartości kapsułki 30 mg. W takim przypadku należy użyć kapsułki o odpowiedniej wielkości.

Masa ciała	Dawka Tamiflu	Liczba kapsułek
Maksymalnie 15 kg	30 mg	1 kapsułka
Ponad 15 kg, do maksymalnie 23 kg	45 mg	Nie używać kapsułek 30 mg
Ponad 23 kg do maksymalnie 40 kg	60 mg	2 kapsułki

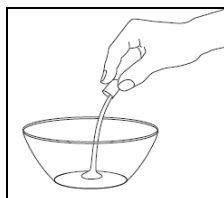
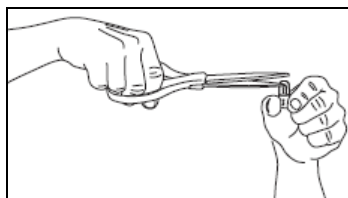
Krok 2: Wysypać do miseczki cały proszek

Trzymać **kapsułkę 30 mg** pionowo nad miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami.

Wsypać cały proszek do miseczki.

Otworzyć drugą kapsułkę, jeśli potrzebna jest dawka 60 mg. Wsypać cały proszek do miseczki.

Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



Krok 3: Osłodzić proszek i podać dawkę

Dodać niewielką ilość – nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty - słodkiego pokarmu do proszku w miseczce.

Służy to neutralizacji gorzkiego smaku proszku Tamiflu.

Dobrze wymieszać.



Natychmiast **podać całą zawartość** miseczki pacjentowi.

Jeśli w miseczce pozostaną resztki mieszaniny, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia wszystko.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

W celu przygotowania **mniej** dawki potrzebne są:

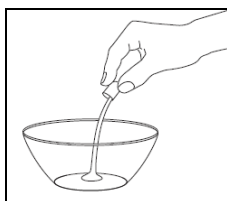
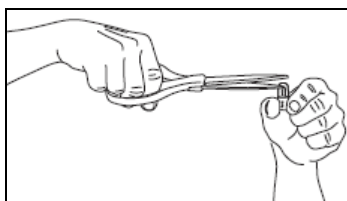
- **Kapsułka 30 mg Tamiflu**
- **Ostre nożyczki**
- **Dwie małe miseczki** (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
- **Jeden duży doustny dozownik** do odmierzenia wody - 5 lub 10 ml dozownik
- **Jeden mały doustny dozownik** pokazujący pomiar dawki 0,1 ml, w celu podania dawki
- **Łyżeczka (obj. 5 ml)**
- **Woda**

- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku zawiesiny Tamiflu, np.: czekoladowy lub wiśniowy syrop oraz polewa do deserów, jak sos karmelowy lub nugatowy.
Można również przygotować wodę z cukrem: należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: wsypać do miseczki cały proszek

Trzymać **kapsułkę 30 mg** pionowo nad jedną z miseczek i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.

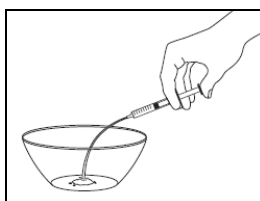
Wsypać cały proszek do miseczki, bez względu na przygotowywaną dawkę. Ilość jest taka sama zarówno do leczenia jak i zapobiegania grypie.



Krok 2: Dodać wodę aby rozpuścić lek

Wiekszym dozownikiem pobrać do **5 ml wody**.

Dodać wodę do proszku w miseczce.



Mieszać zawartość łyżeczką przez około 2 minuty.



Nie należy się niepokoić, jeśli część proszku nie ulegnie rozpuszczeniu. Nierozpuszczony proszek jest substancją nieczynną.

Krok 3: Wybrać ilość odpowiednią dla masy ciała dziecka

Odnaleźć masę ciała dziecka w lewej kolumnie tabeli.

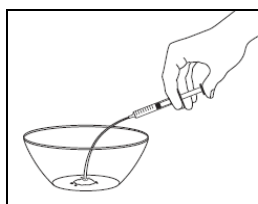
Prawa kolumna tabeli wskazuje objętość płynnej mieszaniny, którą należy pobrać.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie)

Masa ciała (najbliższa)	Ilość mieszaniny, którą należy pobrać
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg lub więcej	5,0 ml

Krok 4: Pobrać płynną mieszaninę

Należy upewnić się, że używany jest dozownik właściwej objętości.
Pobrać właściwą ilość płynnej mieszaniny z pierwszej miseczki.
Pobierać ostrożnie, aby nie pojawiły się pęcherzyki powietrza.
Delikatnie wycisnąć właściwą dawkę do drugiej miseczki.

**Krok 5: Ośłodzić i podać dziecku**

Dodać niewielką ilość – nie więcej niż jedną łyżeczkę - słodkiego pokarmu do drugiej miseczki.
Służy to neutralizacji gorzkiego smaku Tamiflu.
Dobrze wymieszać słodki pokarm z płynną postacią Tamiflu.



Natychmiast **podać całą zawartość** drugiej miseczki (płynna mikstura Tamiflu ze słodkim produktem) dziecku.

Jeśli cokolwiek pozostanie w drugiej miseczce, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać dziecku wszystko do wypicia. W przypadku dzieci niezdolnych do picia z miski, by podać pozostały płyn należy użyć łyżeczki lub butelki do karmienia dzieci. Podać dziecku coś do picia.

Wyrzucić całą niez użytą płynną postać Tamiflu, która pozostała w pierwszej miseczce.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek:

Fabrycznie wytwarzany proszek Tamiflu do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów mających trudności z połykaniem kapsułek lub jeśli potrzebne są mniejsze dawki. W przypadku, gdy nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, farmaceuta może sporządzić zawiesinę (6 mg/ml) z kapsułek Tamiflu. Jeśli zawiesina sporządzana w aptece także nie jest dostępna, pacjenci mogą przygotować taką zawiesinę z kapsułek w domu.

Należy zapewnić **dozowniki doustne** (strzykawki doustne) o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece i na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na dozownikach oznaczone były właściwe objętości. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych dozowników w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mikstury Tamiflu z wodą. W celu odmierzenia 5,0 ml wody należy użyć 5 ml lub 10 ml dozowników.

Odpowiednią pojemność dozownika jakiej należy użyć by pobrać właściwą ilość zawiesiny Tamiflu (6 mg/ml) przedstawiono poniżej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie):

Dawka Tamiflu	Objętość zawiesiny Tamiflu	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (lub 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu
3. Jak stosować lek Tamiflu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tamiflu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje

- Lek Tamiflu jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt (w tym u noworodków urodzonych o czasie) do **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz kiedy wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Lek Tamiflu może również zostać przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom oraz niemowlętom w wieku powyżej 1 roku w celu **zapobiegania grypie**. Każdy przypadek jest rozpatrywany indywidualnie – na przykład jeśli pacjent miał kontakt z osobą chorą na gripę.
- Lek Tamiflu może być przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom i niemowlętom (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie) jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych okolicznościach, na przykład podczas globalnej epidemii grypy (*pandemii grypy*), gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony.

Tamiflu zawiera *oseltamiwir*, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie gripą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (epidemii), kiedy to wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne najczęściej są wynikiem rozwijania się innych chorób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu

Kiedy nie przyjmować leku Tamiflu

- **jeśli pacjent ma uczulenie** (nadwrażliwość) na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Tamiflu wymienionych w punkcie 6.

W przypadku takiej sytuacji **należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy używać Tamiflu.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza, który przepisał lek:

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Tamiflu **należy niezwłocznie poinformować lekarza**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży). Objawy te mogą być rzadkimi ale poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tamiflu nie jest szczepionką przeciw grypie

Tamiflu nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzeniania się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Tamiflu nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Inne leki i Tamiflu

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenylobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Tamiflu na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi dziecko piersią, aby mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tamiflu nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

Informacja o niektórych składnikach leku Tamiflu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tamiflu

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Tamiflu należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Zalecane dawkowanie

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę, zazwyczaj najlepiej jedną rano i jedną wieczorem. **Ważne jest, żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia**, nawet jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie będzie kontynuowane przez 10 dni.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę, przez 10 dni, najlepiej rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta. Należy przyjmować ilość kapsułek lub zawiesiny doustnej przepisanej przez lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku od 13 lat i powyżej

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** raz na dobę

*U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg i maksymalnie 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg dwa razy na dobę	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg i maksymalnie 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** raz na dobę

*U dzieci ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku (0-12 miesięcy)

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku w celu profilaktyki w czasie pandemii grypy powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
3 kg do 10+ kg,	3 mg na kg masy ciała**, dwa razy na dobę	3 mg na kg masy ciała**, dwa razy na dobę	3 mg na kg** raz na dobę

*U niemowląt ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**mg na kg = mg na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia. Na przykład:

jeśli sześciomiesięczne niemowlę waży 8 kg, dawka wynosi 8 kg x 3 mg na kg = 24 mg

Sposób podawania

Kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek nie wolno dzielić ani rozgryzać.

Tamiflu można przyjmować z posiłkiem lub bez niego. Przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

Osoby, które mają trudności z polykaniem kapsułek mogą stosować lek Tamiflu w postaci płynnej *zawiesina doustna*. Jeśli pacjent wymaga zawiesiny, ale zawiesina nie jest dostępna w aptece, można sporządzić postać płynną Tamiflu z kapsułek. **Instrukcje, patrz *Przygotowanie postaci płynnej Tamiflu w domu*.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Tamiflu i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu Tamiflu dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci Tamiflu dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom Tamiflu w postaci kapsułek lub płynu.

Pominięcie przyjęcia leku Tamiflu

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku Tamiflu

Nie ma żadnych działań niepożądanych, jeśli zostało przerwane przyjmowanie leku Tamiflu jeśli jednak przerwanie przyjmowania Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczką): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwiopłucie

- zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregośkolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Tamiflu to: nudności, wymioty, ból żołądka, rozstrój żołądka, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują, w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadkie, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza
(mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie przypadki

- drgawek i majaczenia w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszania, nienormalnego zachowania
- omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzież, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany w zachowaniu opisane powyżej.

W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku od 13 lat i powyżej

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy
- Nudności.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Kaszel
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Ból
- Ból kończyn
- Wodnista wydzielina z nosa
- Trudności ze spaniem
- Ból gardła
- Ból żołądka
- Zmęczenie
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- Rozstrój żołądka
- Wymioty.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Reakcje alergiczne
- Zmieniony poziom świadomości

- Drgawki
- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadkie działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 1000 osób)

- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Ból głowy
- Nudności
- Wodnista wydzielina z nosa
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Rozstrój żołądka.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Zapalenie skóry
- Zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1. roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 0 do 12 miesięcy są najczęściej podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starszych). Ponadto zgłaszano biegunkę i wysypkę pieluszkową.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje, lub**
- **jeśli objawy grypy nasila się lub nadal utrzymuje się gorączka należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tamiflu

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tamiflu

- Każda kapsułka twarda zawiera oseltamiwir w ilości równoważnej 45 mg oseltamiwiru
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsułek: skrobia wstępnie żelowana, talk, powidon, kroskarmeloza sodowa oraz stearylofumarany sodowe
otoczka: żelatyna, żelaza tlenek czarny (E172) i tytanu dwutlenek (E171)
barwnik, którym wykonano napisy na kapsułkach: szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171) oraz FD i C Blue 2 (indygotyna, E132).

Jak wygląda lek Tamiflu i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda 45 mg składa się z szarej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i szarej nieprzezroczystej większej części z napisem „45 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde są dostępne w blistrach po 10 sztuk.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacja dla użytkownika

Dla osób, które mają trudności z polykaniem kapsułek, w tym bardzo małe dzieci, jest lek w postaci płynnej, *Tamiflu zawiesina doustna*.

Jeśli pacjent potrzebuje postaci płynnej, która nie jest dostępna, zawiesina może być przygotowana w aptece z kapsułek Tamiflu (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*). Preferowany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać postać płynną Tamiflu z kapsułek w domu.

Dawki są takie same zarówno do leczenia grypy, jak i zapobiegania grypie. Różnica polega na częstotliwości stosowania.

Przygotowanie postaci płynnej Tamiflu w domu:

- **Jeśli pacjent posiada odpowiednie kapsułki do wymaganej dawki** (dawka 45 mg), należy otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z łyżeczką (lub mniej) odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Taka dawka jest na ogół odpowiednia dla dzieci powyżej 1 roku. **Patrz pierwsza część instrukcji.**
- **Jeśli pacjent wymaga mniejszej dawki**, przygotowanie postaci płynnej Tamiflu z kapsułek obejmuje dodatkowe czynności. Są one odpowiednie dla młodszych, lżejszych dzieci i niemowląt, które zwykle wymagają dawki Tamiflu mniejszej niż 45 mg. **Patrz druga część instrukcji.**

Dzieci w wieku 1. do 12 lat

W celu przygotowania 45 mg dawki będzie potrzebne:

- **Jedna kapsułka Tamiflu 45 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Jedna mała miseczka**
- **Łyżeczka (obj. 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku np.: czekoladowy lub wiśniowy syrop oraz polewa do deserów jak sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem: należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Sprawdzić czy dawka jest właściwa

W celu ustalenia właściwej dawki należy odnaleźć masę ciała pacjenta w lewej kolumnie tabeli. Następnie należy sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek potrzebną do podania jednej dawki. Ilość jest taka sama zarówno do leczenia jak i zapobiegania grypie.

Dawka 45 mg	
--------------------	---

Do przygotowania dawki 45 mg należy używać wyłącznie kapsułek 45 mg. Nie należy przygotowywać dawki 30 mg, 60 mg lub 75 mg używając zawartości kapsułek 45 mg. W takim przypadku należy użyć kapsułki o odpowiedniej wielkości.

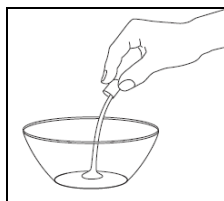
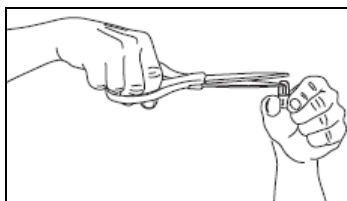
Masa ciała	Dawka Tamiflu	Liczba kapsulek
Maksymalnie 15 kg	30 mg	Nie używać kapsulek 45 mg
Ponad 15 kg, do maksymalnie 23 kg	45 mg	1 kapsułka
Ponad 23 kg do maksymalnie 40 kg	60 mg	Nie używać kapsulek 45 mg

Krok 2: Wysypać do miseczki cały proszek

Trzymać **kapsułkę 45 mg** pionowo nad miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami.

Wsypać cały proszek do miseczki.

Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



Krok 3: Osłodzić proszek i podać dawkę

Dodać niewielką ilość - nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty - słodkiego pokarmu do proszku w miseczce.

Służy to neutralizacji gorzkiego smaku proszku Tamiflu.

Dobrze wymieszać.



Natychmiast **podać całą zawartość** miseczki pacjentowi.

Jeśli w miseczce pozostaną resztki mieszaniny, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia wszystko.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

W celu przygotowania **mniejszej pojedynczej dawki** będą potrzebne:

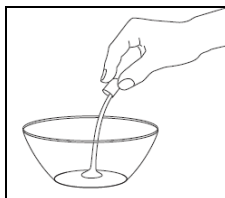
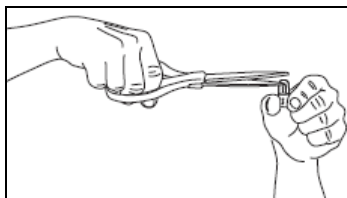
- **Jedna kapsułka 45 mg Tamiflu**
- **Ostre nożyczki**
- **Dwie małe miseczki** (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
- **Jeden duży doustny dozownik** do odmierzenia wody - 5 ml dozownik lub 10 ml dozownik
- **Jeden mały doustny dozownik** pokazujący pomiar dawki 0,1 ml, w celu podania dawki
- **Łyżeczka (obj. 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku Tamiflu, np.: czekoladowy lub wiśniowy syrop oraz polewa do deserów, jak sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem: należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: wsypać do miseczki cały proszek

Trzymać **kapsułkę 45 mg** pionowo nad jedną z miseczek i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.

Wsypać cały proszek do miseczki, bez względu na przygotowywaną dawkę.

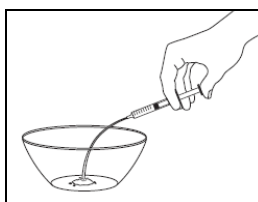
Ilość jest taka sama zarówno do leczenia jak i zapobiegania grypie.



Krok 2: Dodać wodę, aby rozpuścić lek

Więszym dozownikiem pobrać **7,5 ml wody**.

Dodać wodę do proszku w miseczce.



Mieszać zawartość łyżeczką przez około 2 minuty.



Nie należy się niepokoić, jeśli część proszku nie ulegnie rozpuszczeniu. Nierozpuszczony proszek jest substancją nieczynną.

Krok 3: Wybrać ilość odpowiednią dla wieku i masy ciała dziecka

Odnaleźć masę ciała dziecka w lewej kolumnie tabeli.

Prawa kolumna tabeli wskazuje objętość płynnej mieszaniny, którą należy pobrać.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie)

Masa ciała (najbliższa)	Ilość mieszaniny, którą należy pobrać
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg lub więcej	5,0 ml

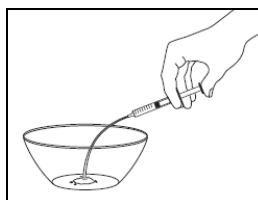
Krok 4: Pobrać płynną mieszaninę

Należy upewnić się, że używany jest dozownik właściwej objętości.

Pobrać właściwą ilość płynnej mieszaniny z pierwszej miseczki.

Pobierać ostrożnie, aby nie pojawiły się pęcherzyki powietrza.

Delikatnie wycisnąć właściwą dawkę do drugiej miseczki.



Krok 5: Osłodzić i podać dziecku

Dodać niewielką ilość – nie więcej niż jedną łyżeczkę - słodkiego pokarmu do drugiej miseczki.

Służy to neutralizacji gorzkiego smaku Tamiflu.

Dobrze wymieszać słodki pokarm z płynną postacią Tamiflu.



Natychmiast **podać całą zawartość** drugiej miseczki (płynna mikstura Tamiflu ze słodkim produktem) dziecku.

Jeśli cokolwiek pozostanie w drugiej miseczce, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać dziecku wszystko do wypicia. W przypadku dzieci niezdolnych do picia z miski, by podać pozostały płyn należy użyć łyżeczki lub butelki do karmienia dzieci.

Podać dziecku coś do picia.

Wyrzucić całą niezużyty płynną postać, która pozostała w pierwszej miseczce.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek:

Fabrycznie wytwarzany proszek Tamiflu do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów mających trudności z połykaniem kapsułek lub jeśli potrzebne są mniejsze dawki. W przypadku, gdy nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, farmaceuta może sporządzić zawiesinę (6 mg/ml) z kapsułek Tamiflu. Jeśli zawiesina sporządzana w aptece także nie jest dostępna, pacjenci mogą przygotować taką zawiesinę z kapsułek w domu.

Należy zapewnić **dozowniki doustne** (strzykawki doustne) o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece i na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na dozownikach oznaczone były właściwe objętości. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych dozowników w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mikstury Tamiflu z wodą. W celu odmierzenia 5,0 ml wody należy użyć 5 ml lub 10 ml dozowników.

Odpowiednią pojemność dozownika jakiej należy użyć by pobrać właściwą ilość zawiesiny Tamiflu (6 mg/ml) przedstawiono poniżej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 miesiąca (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie):

Dawka Tamiflu	Objętość zawiesiny Tamiflu	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (lub 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu
3. Jak stosować lek Tamiflu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tamiflu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje

- Lek Tamiflu jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt (w tym u noworodków urodzonych o czasie) do **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz kiedy wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Lek Tamiflu może również zostać przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom oraz niemowlętom w wieku powyżej 1 roku w celu **zapobiegania grypie**. Każdy przypadek jest rozpatrywany indywidualnie – na przykład jeśli pacjent miał kontakt z osobą chorą na gripę.
- Lek Tamiflu może być przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom i niemowlętom (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie) jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych okolicznościach, na przykład podczas globalnej epidemii grypy (*pandemii grypy*), gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony.

Tamiflu zawiera *oseltamiwir*, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie gripą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (*epidemii*), kiedy to wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne są na ogół wynikiem rozwijania się innych chorób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu

Kiedy nie przyjmować leku Tamiflu:

- **jeśli pacjent ma uczulenie (*nadwrażliwość*) na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników leku Tamiflu wymienionych w punkcie 6.**

W przypadku takiej sytuacji **należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy używać Tamiflu.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza, który przepisał lek:

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Tamiflu **należy niezwłocznie poinformować lekarza:**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży). Objawy te mogą być rzadkimi ale poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tamiflu nie jest szczepionką przeciw grypie

Tamiflu nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzeniania się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Tamiflu nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Inne leki i Tamiflu

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenylobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Tamiflu na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi dziecko piersią, aby mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tamiflu nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Informacja o niektórych składnikach leku Tamiflu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tamiflu

Ten lek należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Tamiflu należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Zalecane dawkowanie

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę, zazwyczaj najlepiej jedną rano i jedną wieczorem. **Ważne jest, żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia**, nawet jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie będzie kontynuowane przez 10 dni.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę przez 10 dni, najlepiej rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta. Należy przyjmować ilość kapsułek lub zawiesiny doustnej przepisanej przez lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku od 13 lat i powyżej

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** raz na dobę

*U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	30 mg dwa razy na dobę	30 mg dwa razy na dobę	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg i maksymalnie 23 kg	45 mg dwa razy na dobę	45 mg dwa razy na dobę	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg i maksymalnie 40 kg	60 mg dwa razy na dobę	60 mg dwa razy na dobę	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** dwa razy na dobę	75 mg** raz na dobę

*U dzieci ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 75 mg może składać się z kapsułki 30 mg i kapsułki 45 mg

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku (0-12 miesięcy)

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku w celu profilaktyki w czasie pandemii grypy powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
3 kg do 10+ kg, 3 do 12 miesięcy	3 mg na kg masy ciała**, dwa razy na dobę	3 mg na kg masy ciała**, dwa razy na dobę	3 mg na kg*** raz na dobę

*U niemowląt ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**mg na kg = mg na każdy kilogram masy ciała niemowlęcia. Na przykład:

jeśli sześciomiesięczne niemowlę waży 8 kg, dawka wynosi 8 kg x 3 mg na kg = 24 mg

Sposób podawania

Kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek nie wolno dzielić ani rozgryzać.

Tamiflu można przyjmować z posiłkiem lub bez niego. Przyjmowanie leku z posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

Osoby, które mają trudności z polykaniem kapsułek mogą stosować lek *Tamiflu* w postaci płynnej *zawiesina doustna*. Jeśli pacjent wymaga zawiesiny, ale zawiesina nie jest dostępna w aptece, można sporządzić postać płynną Tamiflu z kapsułek. **Instrukcje, patrz *Przygotowanie postaci płynnej Tamiflu w domu*.**

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu.

Należy zaprzestać przyjmowania leku Tamiflu i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu Tamiflu dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci Tamiflu dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom Tamiflu w postaci kapsułek lub płynu.

Pominięcie przyjęcia leku Tamiflu

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie stosowania leku Tamiflu

Nie ma żadnych działań niepożądanych, jeśli zostało przerwane przyjmowanie leku Tamiflu, jeśli jednak przerwanie przyjmowania Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczką): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwiopłucie
- zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Tamiflu to: nudności, wymioty, ból żołądka, rozstrój żołądka, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują, w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadkie, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza

(mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie przypadki

- drgawek i majaczenia w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszania, nienormalnego zachowania
- omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzież, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany w zachowaniu jak opisano powyżej.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku od 13 lat i powyżej

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy
- Nudności.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Kaszel
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Ból
- Ból kończyn
- Wodnista wydzielina z nosa
- Trudności ze spaniem
- Ból gardła
- Ból żołądka
- Zmęczenie
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- Rozstrój żołądka
- Wymioty.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Reakcje alergiczne
- Zmieniony poziom świadomości
- Drgawki

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadkie działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 1000 osób)

- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Ból głowy
- Nudności
- Wodnista wydzielina z nosa
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Rozstrój żołądka.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Zapalenie skóry
- Zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1. roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 0 do 12 miesięcy są najczęściej podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starszych). Ponadto zgłaszano biegunkę i wysypkę pieluszkową.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje, lub**
- **jeśli objawy grypy nasilą się lub nadal utrzymuje się gorączka należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tamiflu

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i na blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tamiflu

- Każda kapsułka twarda zawiera oseltamiwir w ilości równoważnej 75 mg oseltamiwiru
- Pozostałe składniki to:
zawartość kapsułki: skrobia wstępnie żelowana, talk, powidon, kroscarmeloza sodowa oraz stearylofumarany sodowe
otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172) i tytanu dwutlenek (E171)
barwnik, którym wykonano napisy: szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171) i FD i C Blue 2 (indygotylna E132).

Jak wygląda lek Tamiflu i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda 75 mg składa się z szarej nieprzezroczystej mniejszej części z napisem „ROCHE” i jasnożółtej nieprzezroczystej większej części z napisem „75 mg”. Napisy są niebieskie.

Tamiflu 75 mg twarde kapsułki są dostępne w blistrach po 10 sztuk.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Informacja dla użytkownika

Dla osób, które mają trudności z polykaniem kapsułek, w tym bardzo małe dzieci, jest lek w postaci płynnej, *Tamiflu zawiesina doustna*.

Jeśli pacjent potrzebuje postaci płynnej, która nie jest dostępna, zawiesina może być przygotowana w aptece z kapsułek Tamiflu (patrz *Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego*). Preferowany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać postać płynną Tamiflu z kapsułek w domu.

Dawki są takie same zarówno do leczenia grypy, jak i zapobiegania grypie. Różnica polega na częstotliwości stosowania.

Przygotowanie postaci płynnej Tamiflu w domu

- **Jeśli pacjent posiada odpowiednie kapsułki** do wymaganej dawki (dawka 75 mg), należy otworzyć kapsułkę i wymieszać jej zawartość z łyżeczką (lub mniej) odpowiedniego posłodzonego produktu spożywczego. Taka dawka jest na ogół odpowiednia dla dzieci powyżej 1 roku. **Patrz pierwsza część instrukcji.**
- **Jeśli pacjent wymaga mniejszej dawki**, przygotowanie postaci płynnej Tamiflu z kapsułek obejmuje dodatkowe czynności. Są one odpowiednie dla młodszych dzieci i niemowląt, które zwykle wymagają dawki Tamiflu mniejszej niż 30 mg. **Patrz druga część instrukcji.**

Dorośli, młodzież w wieku 13 lat i starsza i dzieci o masie ciała 40 kg i więcej

W celu przygotowania dawki 75 mg będzie potrzebne:

- **Jedna kapsułka Tamiflu 75 mg**
- **Ostre nożyczki**
- **Jedna mała miseczka**
- **Łyżeczka (obj. 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku, np.: czekoladowy lub wiśniowy syrop oraz polewa do deserów jak sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem: należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: Sprawdzić czy dawka jest właściwa

W celu ustalenia właściwej dawki należy odnaleźć masę ciała pacjenta w lewej kolumnie tabeli. Następnie należy sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek potrzebną do podania jednej dawki. Ilość jest taka sama zarówno do leczenia jak i zapobiegania grypie.



Do przygotowania dawki 75 mg należy używać wyłącznie kapsułek 75 mg. Nie należy przygotowywać dawki 75 mg używając zawartości kapsułki 30 mg lub 45 mg.

Masa ciała	Dawka Tamiflu	Liczba kapsulek
40 kg i więcej	75 mg	1 kapsułka

Nie przeznaczone dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg.

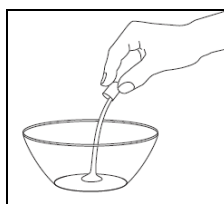
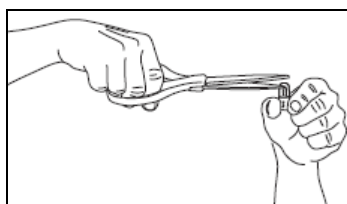
Należy przygotować dawki mniejsze niż 75 mg dla dzieci, których masa ciała jest mniejsza niż 40 kg. *Patrz poniżej.*

Krok 2: Wysypać do miseczki cały proszek

Trzymać **kapsułkę 75 mg** pionowo nad miseczką i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami.

Wysypać cały proszek do miseczki.

Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



Krok 3: Osłodzić proszek i podać dawkę

Dodać niewielką ilość – nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty - słodkiego pokarmu do proszku w miseczce.

Służy to neutralizacji gorzkiego smaku proszku Tamiflu.

Dobrze wymieszać.



Natychmiast **podać całą zawartość** miseczki pacjentowi.

Jeśli w miseczce pozostaną resztki mieszaniny, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia wszystko.

Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku i dzieci o masie ciała poniżej 40 kg

W celu przygotowania mniejszej dawki będą potrzebne:

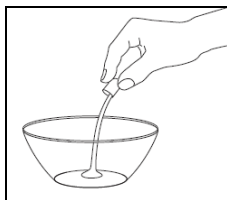
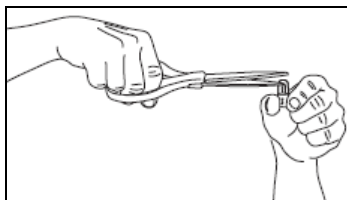
- **Jedna kapsułka 75 mg Tamiflu**
- **Ostre nożyczki**
- **Dwie małe miseczki**
- **Jeden duży doustny dozownik** do odmierzenia wody - 5 lub 10 ml dozownik
- **Jeden mały doustny dozownik** pokazujący pomiar dawki 0,1 ml, w celu podania dawki
- **Łyżeczka (obj. 5 ml)**
- **Woda**
- **Słodki pokarm** do zneutralizowania gorzkiego smaku Tamiflu, np.: czekoladowy lub wiśniowy syrop oraz polewa do deserów jak sos karmelowy lub nugatowy. Można również przygotować wodę z cukrem: należy wymieszać łyżeczkę wody i trzy czwarte (3/4) łyżeczki cukru.

Krok 1: wsypać do miseczki cały proszek

Trzymać **kapsułkę 75 mg** pionowo nad jedną z miseczek i ostrożnie odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami. Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.

Wsypać cały proszek do miseczki, bez względu na przygotowywaną dawkę.

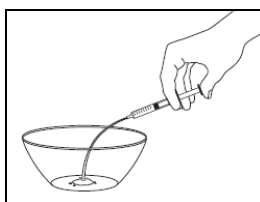
Ilość jest taka sama zarówno do leczenia jak i zapobiegania grypie.



Krok 2: Dodać wodę, aby rozpuścić lek

Więszym dozownikiem pobrać 12,5 ml wody.

Dodać wodę do proszku w miseczce.



Mieszać zawartość łyżeczką przez około 2 minuty.



Nie należy się niepokoić, jeśli część proszku nie ulegnie rozpuszczeniu. Nerozpuszczony proszek jest substancją nieczynną

Krok 3: Wybrać ilość odpowiednią dla masy ciała dziecka

Odnaleźć masę ciała dziecka w lewej kolumnie tabeli.

Prawa kolumna tabeli wskazuje objętość płynnej mieszaniny, którą należy pobrać.

Dzieci w wieku poniżej 1 roku (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie)

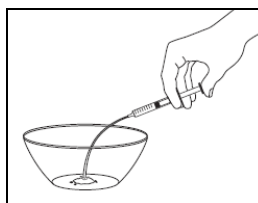
Masa ciała (najbliższa)	Ilość mieszaniny, którą należy pobrać
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg lub więcej	5,0 ml

Dzieci w wieku 1 rok lub starsze, ważące mniej niż 40 kg

Masa ciała dziecka (najbliższa)	Ilość mieszaniny, którą należy pobrać
Do 15 kg	5,0 ml
15 do 23 kg	7,5 ml
23 do 40 kg	10,0 ml

Krok 4: Pobrać płynną mieszaninę

Należy upewnić się, że używany jest dozownik właściwej objętości.
Pobrać właściwą ilość płynnej mieszaniny z pierwszej miseczki.
Pobierać ostrożnie, aby nie pojawiły się pęcherzyki powietrza.
Delikatnie wycisnąć właściwą dawkę do drugiej miseczki.

**Krok 5: Osłodzić i podać dziecku**

Dodać niewielką ilość – nie więcej niż jedną łyżeczkę - słodkiego pokarmu do drugiej miseczki.
Służy to neutralizacji gorzkiego smaku Tamiflu.
Dobrze wymieszać słodki pokarm z płynną postacią Tamiflu.



Natychmiast **podać całą zawartość** drugiej miseczki (płynna mikstura Tamiflu ze słodkim produktem) dziecku.

Jeśli cokolwiek pozostanie w drugiej miseczce, należy przepłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać dziecku wszystko do wypicia. W przypadku dzieci niezdolnych do picia z miski, by podać pozostały płyn należy użyć łyżeczki lub butelki do karmienia dzieci

Podać dziecku coś do picia.

Wyrzucić całą nieużytą płynną postać, która pozostała w pierwszej miseczce.
Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego

Pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek:

Fabrycznie wytwarzany proszek Tamiflu do sporządzania zawiesiny doustnej (6 mg/ml) jest produktem preferowanym u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów mających trudności z połykaniem kapsułek lub jeśli potrzebne są mniejsze dawki. W przypadku, gdy nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, farmaceuta może sporządzić zawiesinę (6 mg/ml) z kapsułek Tamiflu. Jeśli zawiesina sporządzana w aptece także nie jest dostępna, pacjenci mogą przygotować taką zawiesinę z kapsułek w domu.

Należy zapewnić **doustne dozowniki** (strzykawki doustne) o odpowiedniej objętości i podziałce w celu podawania zawiesiny przygotowanej w aptece i na potrzeby procedur związanych z przygotowywaniem produktu w domu. W obu sytuacjach najlepiej, by na dozownikach oznaczone były właściwe objętości. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych dozowników w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mikstury Tamiflu z wodą. W celu odmierzenia 12,5 ml wody należy użyć 10 ml dozowników.

Odpowiednią pojemność dozownika jakiego należy użyć by pobrać właściwą objętość zawiesiny Tamiflu (6 mg/ml) przedstawiono poniżej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie):

Dawka Tamiflu	Objętość zawiesiny Tamiflu	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (lub 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (lub 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Dzieci w wieku jednego roku lub starsze ważące mniej niż 40 kg:

Dawka Tamiflu	Objętość zawiesiny Tamiflu	Objętość dozownika jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (lub 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tamiflu 6 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej oseltamiwir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu
3. Jak stosować lek Tamiflu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tamiflu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje

- Lek Tamiflu jest stosowany u osób dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt (w tym u noworodków urodzonych o czasie) do **leczenia grypy**. Może być stosowany, gdy wystąpią objawy grypy oraz kiedy wiadomo, że wirus grypy krąży w środowisku.
- Lek Tamiflu może również zostać przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom oraz niemowlętom w wieku powyżej 1 roku w celu **zapobiegania grypie**. Każdy przypadek jest rozpatrywany indywidualnie – na przykład jeśli pacjent miał kontakt z osobą chorą na gripę.
- Lek Tamiflu może być przepisany osobom dorosłym, młodzieży, dzieciom i niemowlętom (włącznie z noworodkami urodzonymi o czasie) jako **leczenie zapobiegawcze** w wyjątkowych okolicznościach, na przykład podczas globalnej epidemii grypy (pandemii grypy), gdy szczepionka przeciw grypie sezonowej nie zapewnia wystarczającej ochrony.

Tamiflu, zawiera *oseltamiwir*, który należy do grupy leków zwanych *inhibitorami neuraminidazy*. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie. Pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.

Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem. Objawy grypy często obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez inne infekcje. Prawdziwe zakażenie gripą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (*epidemii*), kiedy to wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy grypopodobne są na ogół wynikiem rozwijania się innych chorób.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tamiflu

Kiedy nie stosować leku Tamiflu

- **jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość)** na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników wymienionych w punkcie 6.

W przypadku takiej sytuacji **należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy używać Tamiflu.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza, który przepisał lek

- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki**
- jeśli pacjent **choruje na nerki**. Jeśli tak, może być potrzebna zmiana dawki
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby**, które mogą wymagać natychmiastowego leczenia w szpitalu
- jeśli **układ odpornościowy** nie działa prawidłowo
- jeśli pacjent choruje na przewlekłą **chorobę serca** lub **chorobę układu oddechowego**.

Podczas leczenia lekiem Tamiflu **należy niezwłocznie poinformować lekarza**

- jeśli pacjent zauważy zmiany w zachowaniu lub nastroju (*zdarzenia neuropsychiatryczne*), zwłaszcza u dzieci i młodzieży). Objawy te mogą być rzadkimi ale poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tamiflu nie jest szczepionką przeciw grypie

Tamiflu nie jest szczepionką: służy do leczenia zakażenia lub zapobiegania rozprzestrzeniania się wirusa grypy. Szczepionka dostarcza przeciwciał przeciwko wirusowi. Tamiflu nie zmienia skuteczności szczepienia przeciw grypie i lekarz może przepisać pacjentowi oba produkty.

Inne leki i Tamiflu

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty. Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku. Następujące leki są szczególnie ważne:

- chlorpropamid (stosowany w leczeniu cukrzycy)
- metotreksat (stosowany w leczeniu np. reumatoidalnego zapalenia stawów)
- fenyllobutazon (stosowany w leczeniu bólu i stanów zapalnych)
- probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej)

Ciąża i karmienie piersią

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę, tak aby lekarz mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Wpływ Tamiflu na niemowlęta karmione piersią nie jest znany. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi dziecko piersią, aby mógł zdecydować, czy Tamiflu jest odpowiednim lekiem.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tamiflu nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Informacja o niektórych składnikach leku Tamiflu

Tamiflu zawiera sorbitol.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI), rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

5 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 0,9 g sorbitolu.

7,5 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 1,3 g sorbitolu.

10 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 1,7 g sorbitolu.

12,5 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 2,1 g sorbitolu.

Tamiflu zawiera benzoesan sodu.

Benzoesan sodu (E211) może zwiększać ryzyko żółtaczk (zażółcenie skóry i białkówki oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

5 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 2,5 mg benzoesanu sodu.

7,5 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 3,75 mg benzoesanu sodu.
10 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 5,0 mg benzoesanu sodu.
12,5 ml zawiesiny oseltamiwiru zawiera 6,25 mg benzoesanu sodu.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w pojedynczej dawce (na podstawie maksymalnej dawki 75 mg), to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Tamiflu

Ten lek należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zawsze należy używać doustnego dozownika z oznaczeniami wskazującymi dawkę w mililitrach (ml), który został dołączony do opakowania produktu.

Tamiflu należy przyjąć jak najszybciej, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch dni od wystąpienia objawów grypy.

Zalecane dawkowanie

W celu leczenia grypy należy przyjmować dwie dawki na dobę, zazwyczaj najlepiej jedną rano i jedną wieczorem. **Ważne jest żeby ukończyć cały 5-dniowy cykl leczenia**, nawet jeśli samopoczucie pacjenta ulegnie szybkiej poprawie.

U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie będzie kontynuowane przez 10 dni.

W celu zapobiegania grypie lub po kontakcie z osobą zarażoną należy przyjmować jedną dawkę na dobę przez 10 dni, najlepiej rano podczas śniadania.

W szczególnych sytuacjach, takich jak rozpowszechnianie się grypy lub w przypadku, gdy pacjent ma osłabiony układ odpornościowy, leczenie potrwa do 6 tygodni lub 12 tygodni.

Zalecana dawka jest obliczana na podstawie masy ciała pacjenta. Należy przyjmować ilość Tamiflu przepisaną przez lekarza. Osoby, które mają trudności z połykaniem kapsułek, mogą przyjmować zawiesinę doustną. Patrz instrukcja na odwrocie jak wykonać i podać dawkę.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
40 kg lub więcej	12,5 ml** dwa razy na dobę	12,5 ml** dwa razy na dobę	12,5 ml** raz na dobę

*U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 12,5 ml składa się z dawki 5 ml i dawki 7,5 ml

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni
10 do 15 kg	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę
Ponad 15 kg, maksymalnie 23 kg	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml dwa razy na dobę	7,5 ml raz na dobę
Ponad 23 kg, maksymalnie 40 kg	10,0 ml dwa razy na dobę	10,0 ml dwa razy na dobę	10,0 ml raz na dobę
Ponad 40 kg	12,5 ml** dwa razy na dobę	12,5 ml** dwa razy na dobę	12,5 ml** raz na dobę

*U dzieci ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

**Dawka 12,5 ml składa się z dawki 5 ml i dawki 7,5 ml

Niemowląt w wieku poniżej 1 roku (0 – 12 miesięcy)

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku w celu profilaktyki grypy w czasie pandemii grypy powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Do dozowania leku u niemowląt w wieku poniżej 1 roku, którym trzeba podać 1 ml do 3 ml zawiesiny doustnej Tamiflu, należy użyć doustnego dozownika o objętości 3 ml (z podziałką co 0,1 ml).

Masa ciała	Leczenie grypy: dawka przez 5 dni	Leczenie grypy (pacjenci ze słabym układem odpornościowym): dawka przez 10 dni*	Zapobieganie grypie: dawka przez 10 dni	Objętość dozownika, jakiej należy użyć
3 kg	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml dwa razy na dobę	1,5 ml raz na dobę	3 ml
3,5 kg	1,8 ml dwa razy na dobę	1,8 ml dwa razy na dobę	1,8 ml raz na dobę	3 ml
4 kg	2,0 ml dwa razy na dobę	2,0 ml dwa razy na dobę	2,0 ml raz na dobę	3 ml
4,5 kg	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml dwa razy na dobę	2,3 ml raz na dobę	3 ml
5 kg	2,5 ml dwa razy na dobę	2,5 ml dwa razy na dobę	2,5 ml raz na dobę	3 ml
5,5 kg	2,8 ml dwa razy na dobę	2,8 ml dwa razy na dobę	2,8 ml raz na dobę	3 ml
6 kg	3,0 ml dwa razy na dobę	3,0 ml dwa razy na dobę	3,0 ml raz na dobę	3 ml
>6-7 kg	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml dwa razy na dobę	3,5 ml raz na dobę	10 ml
>7-8 kg	4,0 ml dwa razy na dobę	4,0 ml dwa razy na dobę	4,0 ml raz na dobę	10 ml
>8-9 kg	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml dwa razy na dobę	4,5 ml raz na dobę	10 ml
>9-10 kg	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml dwa razy na dobę	5,0 ml raz na dobę	10 ml

*U pacjentów ze słabym układem odpornościowym leczenie trwa 10 dni.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu

Należy zaprzestać przyjmowania leku Tamiflu i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W większości przypadków przedawkowania nie zgłaszano żadnych działań niepożądanych. Jeśli je zgłaszano to były one podobne do działań niepożądanych pojawiających się po zastosowaniu zalecanych dawek, jak opisano w punkcie 4.

Przedawkowanie zgłaszano częściej po podaniu Tamiflu dzieciom niż dorosłym i młodzieży. Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania płynnej postaci Tamiflu dla dzieci oraz podczas podawania dzieciom Tamiflu w postaci kapsułek lub płynu.

Pominięcie zastosowania leku Tamiflu

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Tamiflu

Nie ma żadnych działań niepożądanych, wynikających z przerwania przyjmowania leku Tamiflu. Jeśli przerwanie przyjmowania leku Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić. Zawsze należy ukończyć leczenie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przyczyną wielu z niżej wymienionych działań niepożądanych może być również grypa.

Następujące poważne działania niepożądane były zgłaszane rzadko po dopuszczeniu oseltamiwiru do obrotu:

- reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne: ciężkie reakcje alergiczne przebiegające z obrzękiem twarzy i skóry, swędząca wysypka, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem
- zaburzenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby, zaburzenia czynnościowe wątroby i żółtaczką): zażółcenie skóry i białek oczu, zmiana koloru stolca, zmiany w zachowaniu
- obrzęk naczynioruchowy: pojawiający się nagle znaczny obrzęk skóry zlokalizowany głównie w okolicy głowy i szyi, obejmujący także oczy i język, przebiegający z trudnościami w oddychaniu
- zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka: złożona, mogąca być zagrożeniem dla życia reakcja alergiczna, ciężkie stany zapalne zewnętrznych, a nawet wewnętrznych warstw skóry, rozpoczynające się gorączką, bólem gardła i zmęczeniem, wysypki skórne, przechodzące w pęcherze, łuszczenie się, złuszczenie dużych obszarów skóry, którym mogą towarzyszyć trudności z oddychaniem i niskie ciśnienie krwi
- krwawienie z przewodu pokarmowego: przedłużone krwawienie z jelita grubego lub krwiopłucie
- zaburzenia neuropsychiatryczne, jak opisano poniżej.

W razie zauważenia któregośkolwiek z tych objawów, należy natychmiast wezwać pomoc lekarską.

Najczęściej (bardzo często i często) zgłaszane działania niepożądane leku Tamiflu to nudności, wymioty, ból żołądka, rozstrój żołądka, ból głowy i ból. Takie objawy występują najczęściej tylko po pierwszej dawce leku i zwykle ustępują w trakcie dalszego zażywania leku. Częstość tych działań niepożądanych zmniejsza się, jeśli przyjmuje się lek razem z pożywieniem.

Rzadkie, lecz poważne działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić się do lekarza (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie przypadki:

- drgawek i majaczenia, w tym przypadki zmian świadomości
- zmieszania, nienormalnego zachowania
- omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów

Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. W sporadycznych przypadkach bywały one przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Podobne zdarzenia neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

- Pacjentów, zwłaszcza dzieci i młodzieży, należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich zmiany w zachowaniu opisanych powyżej.

W przypadku zauważenia któregośkolwiek z tych objawów, zwłaszcza u osób młodych, należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Ból głowy
- Nudności.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Kaszel
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Ból
- Ból kończyn
- Wodnista wydzielina z nosa
- Trudności ze spaniem
- Ból gardła
- Ból żołądka
- Zmęczenie
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa, gardła i zatok)
- Rozstrój żołądka
- Wymioty.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Reakcje alergiczne
- Zmieniony poziom świadomości
- Drgawki
- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne (zapalenie skóry, zaczerwieniona i swędząca wysypka, łuszczenie się skóry).

Rzadkie działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 1000 osób)

- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia.

Dzieci w wieku od 1 do 12 lat

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty.

Częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 10 osób)

- Zapalenie spojówek (czerwone oczy i wydzielina lub ból w oku)
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Ból głowy
- Nudności

- Wodnista wydzielina z nosa
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Rozstrój żołądka.

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą się pojawić u 1 na 100 osób)

- Zapalenie skóry
- Zaburzenia błony bębenkowej.

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

Odnotowane działania niepożądane u niemowląt w wieku od 0 do 12 miesięcy są najczęściej podobne do działań niepożądanych zgłaszanych u dzieci starszych (w wieku 1 roku lub starsze). Ponadto zgłaszano biegunkę i wysypkę pieluszkową.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

- **jeśli pacjent lub jego dziecko wielokrotnie wymiotuje, lub**
- **jeśli objawy grypy nasila się lub nadal utrzymuje się gorączka należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tamiflu

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Proszek: Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Po sporządzeniu, przechowywać poniżej 25°C przez 10 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tamiflu

- Substancją czynną leku jest oseltamiwir (6 mg/ml oseltamiwiru po sporządzeniu zawiesiny).
- Pozostałe składniki to: sorbitol (E420), sodu diwodorocytrynian (E331[a]), guma ksantanowa (E415), sodu benzoian (E211), sodu sacharynian (E954), tytanu dwutlenek (E171) i aromat tutti frutti (w tym maltodekstryny [kukurydza], glikol propylenowy, guma arabska E414 i identyczne z naturalnymi substancje aromatyczne [składają się głównie ze smaku bananowego, ananasowego i brzoskwiniowego]).

Jak wygląda lek Tamiflu i co zawiera opakowanie

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek jest granuletem lub zbrylonym granuletem o barwie białej do jasnożółtej.

Tamiflu 6 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny w butelkach zawierających 13 g proszku do zmieszania z 55 ml wody.

Opakowanie zawiera również 1 plastikowy kubek miarowy (55 ml), 1 plastikowy łącznik do butelki (który pomaga w nalaniu leku do dozownika), 1 plastikowy dozownik doustny o pojemności 3 ml i 1 plastikowy dozownik doustny o pojemności 10 ml (aby podać właściwą ilość leku do ust). Na dozowniku są oznaczenia, pokazujące ilość leku w mililitrach (ml) (Patrz rysunki w punkcie *Instrukcje dla użytkownika*).

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania, odmierzania i przyjmowania leku znajdują się w punkcie *Instrukcje dla użytkownika*.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Instrukcje dla użytkownika

Istnieją dwa etapy przyjmowania Tamiflu zawieszinę do stosowania doustnego:

Etap 1 Należy przygotować nową butelkę leku

Pacjent, realizując receptę, może otrzymać już gotowy lek przygotowany przez farmaceutę. Jeśli nie, można z łatwością przygotować go samemu. Zobacz pierwszy zestaw instrukcji. **Lek przygotowuje się tylko raz**, na początku leczenia.

Etap 2 Odmierzyć i podać odpowiednią dawkę

Należy dobrze wstrząsać zawiesziną i pobierać odpowiednią zaleconą dawkę do dozownika. Patrz drugi zestaw instrukcji. Należy to zrobić za każdym razem, gdy potrzebna jest dawka.

Etap 1: Przygotuj nową butelkę z lekiem.

Potrzebne będą:

- butelka zawierająca Tamiflu proszek (w opakowaniu leku)
- nakrętka (w opakowaniu leku)
- plastikowy dzbanek miarowy (w opakowaniu leku)
- plastikowy łącznik (w opakowaniu leku)
- woda



- **Postukać by rozluźnić proszek w butelce**
Postukać delikatnie kilka razy zamkniętą butelką, aby rozluźnić proszek.
- **Użyj dzbanek do pomiaru 55 ml wody**
Dzbanek miarowy dołączony do opakowania w zestawie posiada linię pokazującą dokładną ilość.
Należy napełnić go wodą do wskazanego poziomu.
- **Dodać całą ilość wody, zamknąć i wstrząsać**
Wlać całą ilość wody z dzbanku do butelki, na proszek.
Należy zawsze dodawać 55 ml wody niezależnie od dawki, jaka jest potrzebna.
Należy ponownie zakręcić butelkę. Należy dobrze wstrząsnąć zamkniętą butelkę przez 15 sekund.
- **Włożyć łącznik do butelki**
Należy otworzyć butelkę i włożyć łącznik do szyjki butelki.
- **Należy ponownie zakręcić butelkę**
Zamknąć szczelnie butelkę nakrętką (na założonym łączniku). W ten sposób łącznik zostanie umieszczony na butelce we właściwej pozycji.

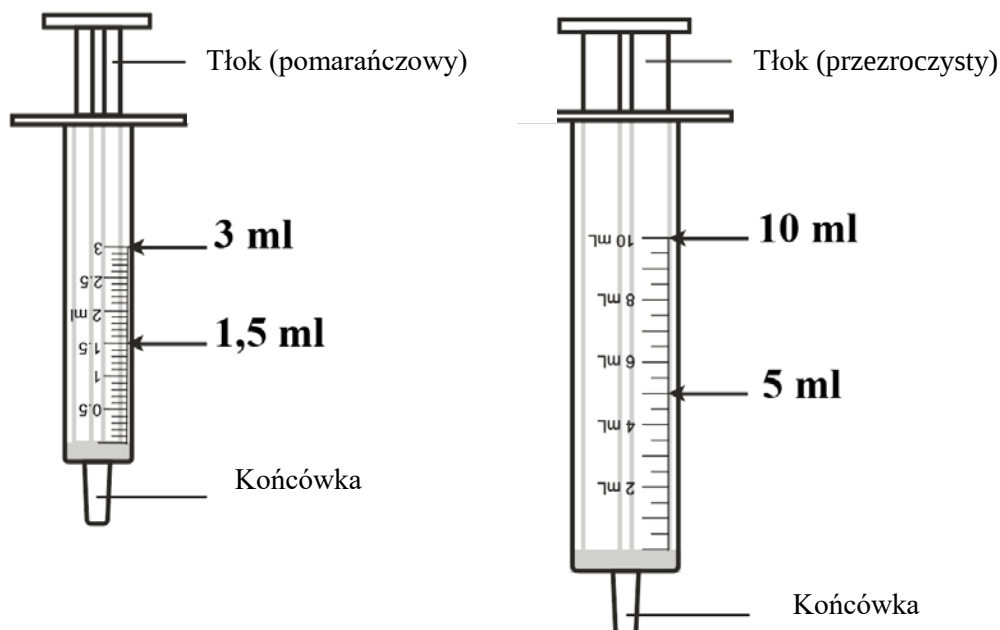
W ten sposób butelka zawierająca zawieszinę doustną Tamiflu jest przygotowana do odmierzenia dawki. Nie trzeba będzie przygotować go ponownie, chyba że pacjent rozpocznie nową butelkę.

Etap 2: Odmierzenie i podanie właściwej dawki

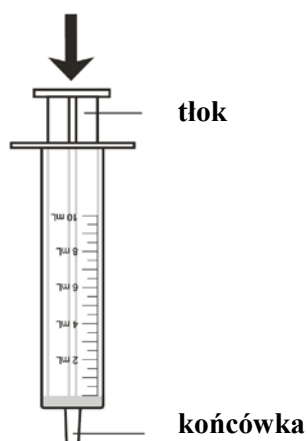
Potrzebne będą:

- Butelka z przygotowaną zawiesiną doustną Tamiflu
- W zależności od potrzebnej dawki potrzebny będzie dozownik doustny 3 ml (pomarańczowy tłok, z podziałką 0,1 ml) lub dozownik doustny 10 ml (przezroczysty tłok, z podziałką 0,5 ml) z opakowania leku.
- Do dawek od 1,0 ml do 3,0 ml należy stosować dozownik doustny 3 ml. Do dawek powyżej 3,0 ml do 10 ml należy stosować dozownik doustny 10 ml.

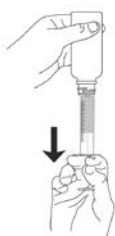
Zawsze należy stosować załączony doustny dozownik z lekiem by móc odmierzyć prawidłową dawkę.



- **Wstrząsnąć butelką:**
Należy sprawdzić czy nakrętka jest dokręcona a następnie wstrząsnąć butelką zawierającą zawiesinę doustną Tamiflu.
Przed użyciem należy zawsze dobrze wstrząsnąć butelką.
- **Przygotować dozownik**
W zależności od potrzebnej dawki użyć 3 ml dozownika (pomarańczowy tłok) lub 10 ml doustnego dozownika (przezroczysty tłok) dołączonego do opakowania.
Wcisnąć tłoczek do końca, w kierunku końcówki dozownika.



- **Napełnić dozownik odpowiednią dawką**
Odkręcić nakrętkę z butelki.
Włożyć końcówkę dozownika do łącznika nałożonego na butelkę.
Odwrócić cały zestaw (butelkę i dozownik) butelką do góry.



Powoli odciągnąć tłoczek by pobrać lek do dozownika.
Zaprzestać w chwili osiągnięcia kreski oznaczającej potrzebną dawkę,
Odwrócić cały zestaw dozownikiem do góry.
Wyjąć dozownik z butelki.

- **Podać lek do ust**
Podać zawiesinę bezpośrednio do ust, naciskając tłoczek dozownika.
Przełknąć lek.
Po zażyciu leku można coś wypić lub zjeść.
- **Zamknąć butelkę, trzymać ją w bezpiecznym miejscu**
Umieścić z powrotem korek na butelce. Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez okres do 10 dni. Patrz 5 *Jak przechowywać Tamiflu*.

Niezwłocznie po podaniu leku rozłożyć dozownik i wypłukać obie jego części pod bieżącą wodą.