

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 30 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, 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. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt 5.1).

Produkt Tamiflu jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku jednego 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 12 miesięcy 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).

Na podstawie badań farmakokinetycznych i dostępnych danych o bezpieczeństwie stosowania, produkt Tamiflu może być podawany niemowlętom w wieku poniżej 12 miesięcy w celu leczenia grypy podczas pandemii grypy. Lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę patogenезę krążącego szczepu i aktualny stan pacjenta, w celu zapewnienia wyraźnej korzyści dla dziecka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dorośli, młodzieź i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: W przypadku braku odpowiedniej postaci produktu leczniczego preferowane jest użycie produktu przygotowanego w aptece, ponieważ strzykawka dostarczana w opakowaniu produktu Tamiflu 12 mg/ml w postaci proszku do przyrządzania zawiesiny doustnej (z oznaczeniami w mg) nie umożliwia odpowiedniego dostosowania dawki, a użycie strzykawek dostępnych na rynku (z oznaczeniami w ml) może prowadzić do niedopuszczalnych niedokładności w dawkowaniu (patrz punkt 4.2).

Leczenie grypy

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.

➤ Dla niemowląt w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: dostępne jest Tamiflu w postaci kapsułek 30 mg i 45 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

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

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
≤ 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Dzieci, które są w stanie połykać kapsułki mogą – przyjmować produkt Tamiflu w kapsułkach (30 mg, 45 mg, 75 mg) dwa razy na dobę przez 5 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

➤ Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Podczas pandemii grypy zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy wynosi pomiędzy 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych, które wykazują, że podanie takiej dawki powoduje uzyskanie u większości pacjentów stężenia osocznego leku porównywalnego z tym, które było klinicznie skuteczne u starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Zapobieganie grypie

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 w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: dostępne jest Tamiflu w postaci kapsułek 30 mg i 45 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

Zalecane dawkowanie w profilaktyce po ekspozycji na wirus:

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

Dzieci, które są w stanie połykać kapsułki, mogą profilaktycznie przyjmować kapsułki produktu Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) 1 raz na dobę przez 10 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

- Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych udziałem dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. raz na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z profilaktyki do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. 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

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.

Roztwór przygotowany bezpośrednio przed użyciem

Kiedy lek Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej jest niedostępny

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

Przygotowanie roztworu w aptece

➤ *Dorośli i dzieci w wieku powyżej 1 roku, którzy nie są w stanie połykać kapsułek*

Procedura opisuje sposób przygotowania roztworu o stężeniu 15 mg/ml, który zapewni jednemu pacjentowi ilość leku wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować zawiesinę (15 mg/ml) z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg przy użyciu wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,1% 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:

Objętość zawiesiny (15 mg/ml) przygotowanej na podstawie masy pacjenta

Masa ciała	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta
10 do 15 kg	30 ml
> 15 do 23 kg	40 ml
> 23 do 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesau sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej: 30 ml, 40 ml, 50 ml lub 60 ml) zawiesiny (15 mg/ml), zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości zawiesiny (15 mg/ml)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	29 ml
40 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	20 kapsułek (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	25 kapsułek (750 mg)	48 ml
60 ml	12 kapsułek (900 mg)	20 kapsułek (900 mg)	30 kapsułek (900 mg)	57 ml

* Do uzyskania docelowego stężenia nie można użyć całkowitej liczby kapsułek, dlatego zalecane jest zastosowanie kapsułek 30 mg lub 75 mg.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania zawiesiny (15 mg/ml) z kapsułek Tamiflu:

1. Ostrożnie rozdzielić denko i wieczko kapsułki i przenieść zawartość potrzebnej liczby kapsułek Tamiflu do czystego moździerza.

2. Utrzeć granulki na drobny proszek.
3. Dodać jedną trzecią (1/3) określonej ilości podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący) i ucierać proszek do czasu uzyskania jednorodnej zawiesiny.
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brunatnego szkła lub brunatnego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka aby uniknąć rozlania płynu.
5. Dodać następną jedną trzecią (1/3) podłoża do moździerza, ucierając opłukać tłuczek i moździerz i przenieść podłoże do butelki.
6. Powtórzyć płukanie (krok 5) pozostałą częścią podłoża.
7. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
8. Wstrząsnąć dokładnie, aby całkowicie rozpuścić substancję czynną i zapewnić jednorodne rozmieszczenie rozpuszczonego leku w otrzymanej zawieszynie.
(Uwaga: Może być widoczny nierozpuszczony osad, który jest spowodowany obecnością pewnych nieczynnych składników kapsulek Tamiflu, które są nierozpuszczalne. Jednakże, substancja czynna, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w określonym podłożu tworząc jednolity roztwór.)
9. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści "Wstrząsnąć lekko przed użyciem".
10. 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 zawartej na etykiecie aptecznej.
11. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz poniżej).

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece (15 mg/ml)

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C".

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

Tabela dawkowania zawiesiny wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u dzieci w wieku 1 roku i starszych

Masa ciała	Dawka	Objętość na dawkę 15 mg/ml	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dwa razy na dobę	2 ml raz na dobę
> 15 do 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml dwa razy na dobę	3 ml raz na dobę
> 23 do 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dwa razy na dobę	4 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml dwa razy na dobę	5 ml raz na dobę

Uwaga: Procedura mieszania powoduje otrzymanie zawiesiny 15 mg/ml, która różni się od dostępnego na rynku produktu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej.

Dozować zawiesinę 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 (2 ml, 3 ml, 4 ml lub 5 ml).

Odpowiednia dawka powinna zostać wymieszana przez rodzica lub 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 roztworu o stężeniu 10 mg/ml, który zapewni jednemu pacjentowi ilość leku wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować zawiesinę (10 mg/ml) z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg przy użyciu wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,1% 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:

Objętość zawiesiny (10 mg/ml) przygotowanej na podstawie masy pacjenta

Masa ciała	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy pacjenta
≤ 7 kg	30 ml
> 7 do 12 kg	45 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoetan sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej: 30 ml, 45 ml) zawiesiny (10 mg/ml), zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania Całkowitej objętości zawiesiny (10 mg/ml)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	10 kapsułek (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	44 ml

* Do uzyskania docelowego stężenia nie można użyć całkowitej liczby kapsułek, dlatego zalecane jest zastosowanie kapsułek 30 mg lub 75 mg.

Po trzecie, postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu zmieszania zawiesiny (10 mg/ml) z kapsułek Tamiflu:

1. Ostrożnie rozdzielić denko i wieczko kapsułki i przenieść zawartość potrzebnej liczby kapsułek Tamiflu do czystego moździerza.
2. Utrzeć granulki na drobny proszek.
3. Dodać jedną trzecią (1/3) określonej ilości podłoża (woda zawierająca benzoetan sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący) i ucierać proszek do czasu uzyskania jednorodnej zawiesiny.
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka aby uniknąć rozlania płynu.
5. Dodać następną jedną trzecią (1/3) podłoża do moździerza, ucierając opłukać tłuczek i moździerz i przenieść podłoże do butelki.
6. Powtórzyć płukanie (krok 5) pozostałą częścią podłoża.
7. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
8. Wstrząsnąć dokładnie, aby całkowicie rozpuścić substancję czynną i zapewnić jednorodne rozmieszczenie rozpuszczonego leku w otrzymanej zawieszynie.
(Uwaga: Może być widoczny nierozpuszczony osad, który jest spowodowany obecnością pewnych nieczynnych składników kapsułek Tamiflu, które są nierozpuszczalne. Jednakże, substancja czynna, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w określonym podłożu tworząc jednolity roztwór).
9. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści "Wstrząsnąć lekko przed użyciem".
10. 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 zawartej na etykiecie aptecznej.
11. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz poniżej).

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece (10 mg/ml)

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C".

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

Tabela dawkowania zawiesiny (10 mg/ml) wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
3 kg	0,60 ml dwa razy na dobę	0,60 ml raz na dobę
3,5 kg	0,70 ml dwa razy na dobę	0,70 ml raz na dobę
4 kg	0,80 ml dwa razy na dobę	0,80 ml raz na dobę
4,5 kg	0,90 ml dwa razy na dobę	0,90 ml raz na dobę

Tabela dawkowania zawiesiny (10 mg/ml) wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u dzieci w wieku od 1 do 12 miesięcy

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
4 kg	1,00 ml dwa razy na dobę	1,00 ml raz na dobę
4,5 kg	1,10 ml dwa razy na dobę	1,10 ml raz na dobę
5 kg	1,30 ml dwa razy na dobę	1,30 ml raz na dobę
5,5 kg	1,40 ml dwa razy na dobę	1,40 ml raz na dobę
6 kg	1,50 ml dwa razy na dobę	1,50 ml raz na dobę
7 kg	2,10 ml dwa razy na dobę	2,10 ml raz na dobę
8 kg	2,40 ml dwa razy na dobę	2,40 ml raz na dobę
9 kg	2,70 ml dwa razy na dobę	2,70 ml raz na dobę
≥ 10 kg	3,00 ml dwa razy na dobę	3,00 ml raz na dobę

Uwaga: Procedura mieszania powoduje otrzymanie zawiesiny 10 mg/ml, która różni się od dostępnego na rynku produktu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej.

Dozować zawiesinę 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.

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez rodzica lub 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, można użyć produktu przygotowanego w aptece z kapsulek Tamiflu (szczegółowe instrukcje przedstawiono w punkcie 4.2 powyżej). Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać dawki produktu Tamiflu w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich 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 obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki

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 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 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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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.

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.

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w celach leczniczych jak profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

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).

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

*Czas pomiędzy pierwszym dniem ostatniej prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wiek ciążowy plus wiek pourodzeniowy.

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.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, 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.

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.

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

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). 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

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka/płodu lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować Tamiflu, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

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 matki.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 4624 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1480 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na grypę oraz na danych uzyskanych od 3533 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 148, dzieci otrzymujących Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy. U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności, wymioty i ból głowy w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności, wymioty, ból głowy, i ból 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, nudności, niestrawność, bóle brzucha i bóle głowy. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

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) (≥ 1 %) 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 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru) 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	Niezbyst często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość ^a
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości ^a	reakcje anafilaktyczne ^b reakcje rzekomoanafilaktyczne ^b
Zaburzenia psychiczne				wzbudzenie ^a nieprawidłowe zachowanie ^b niepokój ^a splątanie ^a urojenia ^b majaczenia ^b halucynacje ^a koszmary ^a samookaleczenie ^a
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		zmieniony poziom świadomości ^a drgawki ^a	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku ^a
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty		krwawienia z przewodu pokarmowego ^a krwotoczne zapalenie jelita grubego ^a
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych ^a	piorunujące zapalenie wątroby ^b niewydolność wątroby ^c zapalenie wątroby ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk ^a zapalenie skóry ^a wysypka ^a pokrzywka ^a	obrzęk naczyńioruchowy ^a rumień wielopostaciowy ^b zespół Stevensa-Johnsona ^b toksyczna nekroliza naskórka ^b

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodne z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból		

^a Są to reakcje niepożądane stwierdzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Post Marketing Surveillance). Były one również zgłaszane w łącznej analizie badań klinicznych z częstością przedstawioną w powyższej tabeli.

^b Jako, że reakcji niepożądanych produktu nie obserwowano u 5598 chorych, którym podawano Tamiflu w zbiorczych badaniach klinicznych, górna granica 95% przedziału ufności dla punktu oszacowania nie jest wyższa niż 3/5598 (tj. 1/1866 lub mniej = rzadziej).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia (n = 2647) i profilaktyki (n = 1945). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamawiru, lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwojema grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, grypa, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok,
- *Zaburzenia układu nerwowego:* bezsenność
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), biegunka, niestrawność,
- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* ból stawów, ból pleców, ból mięśni
- *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* bolesne miesiączkowanie
- *Zaburzenia ogólne:* zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, choroba grypopodobna, ból kończyn, gorączka

Leczenie grypy i jej zapobieganie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamawiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1480 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). 858 dzieci przyjmowało oseltamawir w postaci zawiesiny. 148 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99) oraz w oddzielnym 6-tygodniowym badaniu profilaktyki u dzieci (n = 49). Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru) w badaniach^{a,b} dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci.

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność, nudności		

^a Badanie dotyczące zapobiegania nie zawierało ramienia placebo, to znaczy było badaniem nie kontrolowanym.

^b Dawka jednostkowa = dawka zależna od wieku i (lub) masy ciała (30 mg do 75 mg raz na dobę)

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia ($n = 858$) i profilaktyki ($n = 148$). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo i (lub) nie otrzymujących profilaktyki w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamiwiru, lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwoimi grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych
- *Zaburzenia oka:* zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)
- *Zaburzenia ucha i błędnika:* ból ucha
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* astma (również ciężka astma), kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* biegunka,
- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry),
- *Zaburzenia ogólne:* gorączka

Następujące dodatkowe *niezbyt częste* (częstotliwość $> 1/1000$ do $< 1/100$) reakcje niepożądane ARs były zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia z udziałem dzieci. Te reakcje niepożądane (ARs) poprzednio zakwalifikowane jako częste (częstotliwość $> 1/100$ do $< 1/10$), w oparciu o większą bazę danych nie spełniają już kryteriów tej klasyfikacji.

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
- Zaburzenia ucha i błędnika: zaburzenia błony bębenkowej

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 gripę, 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 gripę, 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.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych populacji:

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

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 podeszłym 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. pacjenci w podeszłym wieku 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

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 był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń dotyczących przedawkowania. Mogą wystąpić objawy ostrego przedawkowania takie jak nudności, oraz niekiedy wymioty i zawroty głowy. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie. Nie jest znane specyficzne antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy 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.

Zmniejszona wrażliwość neuraminidazy wirusowej

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. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono wirusa opornego na oseltamiwir było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym*	W badaniu genotypowym i fenotypowym*
Dorośli i młodzież	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na lek 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 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 rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. 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.

Leczenie zakażenia grypy

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 podeszłym 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 podeszłym 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 podeszłym 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 dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65 % zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}$ 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 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.

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.

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 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 % (28/89) 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 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 w podeszłym wieku, mieszkających 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 mięszsowych [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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 %).

Metabolizm

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.

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 chorych z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym jest u osób w podeszłym 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 podeszłym wieku, były podobne, jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na lek i tolerancji można stwierdzić, że u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 roku i starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u dzieci w wieku od jednego 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 powyżej 12 lat jest podobna, jak u dorosłych.

Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/ml dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.1 i 4.2). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

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 negatywnego wpływu 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 % ekspozycja 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 nieprzetworzonego aktywnego składnika 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 działań niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Wyniki te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano działań 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

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)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

7 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece:

W temperaturze pokojowej: stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2 C - 8 C".

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno pudełko zawiera 10 kapsulek w potrójnym blistrze (PVC/PE/PVDC, zamknięcie folią aluminiową).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania produktu sporządzanego bezpośrednio przed użyciem, przeznaczzonego do stosowania u dzieci w wieku poniżej jednego roku

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsulek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 4.2, a o przygotowywaniu produktu w domu w punkcie 3 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/02/222/003

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002
Data przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 45 mg oseltamiwiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, 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. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt 5.1).

Produkt Tamiflu jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku jednego 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 12 miesięcy 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).

Na podstawie badań farmakokinetycznych i dostępnych danych o bezpieczeństwie stosowania, produkt Tamiflu może być podawany niemowlętom w wieku poniżej 12 miesięcy w celu leczenia grypy podczas pandemii grypy. Lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę patogenезę krążącego szczepu i aktualny stan pacjenta, w celu zapewnienia wyraźnej korzyści dla dziecka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dorośli, młodzieź i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: W przypadku braku odpowiedniej postaci produktu leczniczego preferowane jest użycie produktu przygotowanego w aptece, ponieważ strzykawka dostarczana w opakowaniu produktu Tamiflu 12 mg/ml w postaci proszku do przyrządzania zawiesiny doustnej (z oznaczeniami w mg) nie umożliwia odpowiedniego dostosowania dawki, a użycie strzykawek dostępnych na rynku (z oznaczeniami w ml) może prowadzić do niedopuszczalnych niedokładności w dawkowaniu (patrz punkt 4.2).

Leczenie grypy

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.

➤ Dla niemowląt w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: dostępne jest Tamiflu w postaci kapsułek 30 mg i 45 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

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

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
≤ 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Dzieci, które są w stanie połykać kapsułki mogą- przyjmować produkt Tamiflu w kapsułkach (30 mg, 45 mg, 75 mg) dwa razy na dobę przez 5 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

➤ Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Podczas pandemii grypy zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy wynosi pomiędzy 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych, które wykazują, że podanie takiej dawki powoduje uzyskanie u większości pacjentów stężenia osoczowego leku porównywalnego z tym, które było klinicznie skuteczne u starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Zapobieganie grypie

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 w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: dostępne jest Tamiflu w postaci kapsułek 30 mg i 45 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

Zalecane dawki preparatu Tamiflu w zapobieganiu ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
≤ 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

Dzieci, które są w stanie połykać kapsułki, mogą profilaktycznie przyjmować kapsułki produktu Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) 1 raz na dobę przez 10 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

- Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych udziałem dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. raz na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z profilaktyki do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. 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

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.

Roztwór przygotowany w bezpośrednio przed użyciem

Kiedy lek Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej jest niedostępny

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

Przygotowanie roztworu w aptece

➤ *Dorośli i dzieci w wieku powyżej 1 roku, którzy nie są w stanie połykać kapsułek*

Procedura opisuje sposób przygotowania roztworu o stężeniu 15 mg/ml, który zapewni jednemu pacjentowi ilość leku wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować zawiesinę (15 mg/ml) z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg przy użyciu wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,1% 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:

Objętość zawiesiny (15 mg/ml) przygotowanej na podstawie masy pacjenta

Masa ciała	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta
10 do 15 kg	30 ml
> 15 do 23 kg	40 ml
> 23 do 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoetan sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej: 30 ml, 40 ml, 50 ml lub 60 ml) zawiesiny (15 mg/ml), jak zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości zawiesiny (15 mg/ml)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	29 ml
40 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	20 kapsułek (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	25 kapsułek (750 mg)	48 ml
60 ml	12 kapsułek (900 mg)	20 kapsułek (900 mg)	30 kapsułek (900 mg)	57 ml

* Do uzyskania docelowego stężenia nie można użyć całkowitej liczby kapsułek, dlatego zalecane jest zastosowanie kapsułek 30 mg lub 75 mg.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania zawiesiny (15 mg/ml) z kapsułek Tamiflu:

1. Ostrożnie rozdzielić denko i wieczko kapsułki i przenieść zawartość potrzebnej liczby kapsułek Tamiflu do czystego moździerza.

2. Utrzeć granulki na drobny proszek.
3. Dodać jedną trzecią (1/3) określonej ilości podłoża (woda zawierająca benzoesanu sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący) i ucierać proszek do czasu uzyskania jednorodnej zawiesiny.
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka aby uniknąć rozlania płynu.
5. Dodać następną jedną trzecią (1/3) podłoża do moździerza, ucierając opłukać tłuczek i moździerz i przenieść podłoże do butelki.
6. Powtórzyć płukanie (krok 5) pozostałą częścią podłoża.
7. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
8. Wstrząsnąć dokładnie, aby całkowicie rozpuścić substancję czynną i zapewnić jednorodne rozmieszczenie rozpuszczonego leku w otrzymanej zawieszynie.
(Uwaga: Może być widoczny nierozpuszczony osad, który jest spowodowany obecnością pewnych nieczynnych składników kapsulek Tamiflu, które są nierozpuszczalne. Jednakże, substancja czynna, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w określonym podłożu tworząc jednolity roztwór).
9. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści "Wstrząsnąć lekko przed użyciem".
10. 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 zawartej na etykiecie aptecznej.
11. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz poniżej).

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece (15 mg/ml)

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C".

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

Tabela dawkowania zawiesiny wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u dzieci w wieku 1 roku i starszych

Masa ciała	Dawka	Objętość na dawkę 15 mg/ml	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dwa razy na dobę	2 ml raz na dobę
> 15 do 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml dwa razy na dobę	3 ml raz na dobę
> 23 do 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dwa razy na dobę	4 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml dwa razy na dobę	5 ml raz na dobę

Uwaga: Procedura mieszania powoduje otrzymanie zawiesiny 15 mg/ml, która różni się od dostępnego na rynku produktu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej.

Dozować zawiesinę 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 (2 ml, 3 ml, 4 ml lub 5 ml).

Odpowiednia dawka powinna zostać wymieszana przez rodzica lub 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 roztworu o stężeniu 10 mg/ml, który zapewni jednemu pacjentowi ilość leku wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować zawiesinę (10 mg/ml) z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg przy użyciu wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,1% 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:

Objętość zawiesiny (10 mg/ml) przygotowanej na podstawie masy pacjenta

Masa ciała	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy pacjenta
≤ do 7 kg	30 ml
> 7 do 12 kg	45 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoes sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej: 30 ml, 45 ml) zawiesiny (10 mg/ml), zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości zawiesiny (10 mg/ml)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	10 kapsułek (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	44 ml

* Do uzyskania docelowego stężenia nie można użyć całkowitej liczby kapsułek, dlatego zalecane jest zastosowanie kapsułek 30 mg lub 75 mg.

Po trzecie, postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu zmieszania zawiesiny (10 mg/ml) z kapsułkami Tamiflu:

1. Ostrożnie rozdzielić denko i wieczko kapsułki i przenieść zawartość potrzebnej liczby kapsułek Tamiflu do czystego moździerza.
2. Utrzeć granulki na drobny proszek.
3. Dodać jedną trzecią (1/3) określonej ilości podłoża (woda zawierająca benzoes sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący) i ucierać proszek do czasu uzyskania jednorodnej zawiesiny.
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka aby uniknąć rozlania płynu.
5. Dodać następną jedną trzecią (1/3) podłoża do moździerza, ucierając opłukać tłuczek i moździerz i przenieść podłoże do butelki.
6. Powtórzyć płukanie (krok 5) pozostałą częścią podłoża.
7. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
8. Wstrząsnąć dokładnie, aby całkowicie rozpuścić substancję czynną i zapewnić jednorodne rozmieszczenie rozpuszczonego leku w otrzymanej zawieszynie.
(Uwaga: Może być widoczny nierozpuszczony osad, który jest spowodowany obecnością pewnych nieczynnych składników kapsułek Tamiflu, które są nierozpuszczalne. Jednakże, substancja czynna, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w określonym podłożu tworząc jednolity roztwór).
9. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści "Wstrząsnąć lekko przed użyciem".
10. 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 zawartej na etykiecie aptecznej.

11. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz poniżej).

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece (10 mg/ml)

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej “nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C”.

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C”.

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

Tabela dawkowania zawiesiny (10 mg/ml) wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
3 kg	0,60 ml dwa razy na dobę	0,60 ml raz na dobę
3,5 kg	0,70 ml dwa razy na dobę	0,70 ml raz na dobę
4 kg	0,80 ml dwa razy na dobę	0,80 ml raz na dobę
4,5 kg	0,90 ml dwa razy na dobę	0,90 ml raz na dobę

Tabela dawkowania zawiesiny (10 mg/ml) wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u dzieci w wieku od 1 do 12 miesięcy

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
4 kg	1,00 ml dwa razy na dobę	1,00 ml raz na dobę
4,5 kg	1,10 ml dwa razy na dobę	1,10 ml raz na dobę
5 kg	1,30 ml dwa razy na dobę	1,30 ml raz na dobę
5,5 kg	1,40 ml dwa razy na dobę	1,40 ml raz na dobę
6 kg	1,50 ml dwa razy na dobę	1,50 ml raz na dobę
7 kg	2,10 ml dwa razy na dobę	2,10 ml raz na dobę
8 kg	2,40 ml dwa razy na dobę	2,40 ml raz na dobę
9 kg	2,70 ml dwa razy na dobę	2,70 ml raz na dobę
≥ 10 kg	3,00 ml dwa razy na dobę	3,00 ml raz na dobę

Uwaga: Procedura mieszania powoduje otrzymanie zawiesiny 10 mg/ml, która różni się od dostępnego na rynku produktu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej.

Dozować zawiesinę 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.

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez rodzica lub 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, można użyć produktu przygotowanego w aptece z kapsulek Tamiflu (szczegółowe instrukcje przedstawiono w punkcie 4.2 powyżej). Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać dawki produktu Tamiflu w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich 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 połączyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki

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 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 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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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.

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.

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w celach leczniczych jak i profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

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).

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

* Czas pomiędzy pierwszym dniem ostatniej prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wiek ciążowy plus wiek pourodzeniowy.

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.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, 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.

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.

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

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). 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 gripę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka/płodów lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować Tamiflu, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

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 matki.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 4624 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1480 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na gripę oraz na danych uzyskanych od 3533 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 148 dzieci, otrzymujących Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy. U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności, wymioty i ból głowy w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności, wymioty, ból głowy i ból 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, nudności, niestrawność, bóle brzucha i bóle głowy. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

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) ($\geq 1\%$) 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 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru) 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość ^a
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości ^a	reakcje anafilaktyczne ^b reakcje rzekomoanafilaktyczne ^b
Zaburzenia psychiczne				wzburzenie ^a nieprawidłowe zachowanie ^b niepokój ^a splątanie ^a urojenia ^b majaczenia ^b halucynacje ^a koszmary ^a samookaleczenie ^a
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		zmieniony poziom świadomości ^a drgawki ^a	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku ^a
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty		krwawienia z przewodu pokarmowego ^a krwotoczne zapalenie jelita grubego ^a

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych ^a	piorunujące zapalenie wątroby ^b niewydolność wątroby ^c zapalenie wątroby ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk ^a zapalenie skóry ^a wysypka ^a pokrzywka ^a	obrzęk naczyń naczynioruchowy ^a rumień wielopostaciowy ^b zespół Stevensa-Johnsona ^b toksyczna nekroliza naskórka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból		

^a Są to reakcje niepożądane stwierdzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Post Marketing Surveillance). Były one również zgłaszane w łącznej analizie badań klinicznych z częstością przedstawioną w powyższej tabeli.

^b Jako, że reakcji niepożądanych produktu nie obserwowano u 5598 chorych, którym podawano Tamiflu w zbiorczych badaniach klinicznych, górna granica 95% przedziału ufności dla punktu oszacowania nie jest wyższa niż 3/5598 (tj. 1/1866 lub mniej = rzadziej).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia (n = 2647) i z badań dotyczących profilaktyki (n = 1945). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamiwiru lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwojema grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, grypa, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok,
- *Zaburzenia układu nerwowego*: bezsenność
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit*: ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), biegunka, niestrawność,
- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: ból stawów, ból pleców, ból mięśni
- *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: bolesne miesiączkowanie
- *Zaburzenia ogólne*: zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, choroba grypopodobna, ból kończyn, gorączka

Leczenie grypy i jej zapobieganie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1480 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12

lat chore na astmę). 858 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 148 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99) oraz w oddzielnym 6-tygodniowym badaniu profilaktyki u dzieci (n = 49). Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru) w badaniach^{a,b} dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci.

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbýt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność, nudności		

^a Badanie dotyczące zapobiegania nie zawierało ramienia placebo, to znaczy było badaniem nie kontrolowanym.

^b Dawka jednostkowa = dawka zależna od wieku i (lub) masy ciała (30 mg do 75 mg raz na dobę).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia (n = 858) i profilaktyki (n = 148). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo i (lub) nie otrzymujących profilaktyki w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamiwiru, lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwoma grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych
- *Zaburzenia oka:* zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)
- *Zaburzenia ucha i błędnika:* ból ucha
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* astma (również ciężka astma), kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* biegunka,
- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry),
- *Zaburzenia ogólne:* gorączka

Następujące dodatkowe *niezbýt często* (częstotliwość $> 1/1000$ do $< 1/100$) reakcje niepożądane ARs były zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia z udziałem dzieci. Te reakcje niepożądane (ARs) poprzednio zakwalifikowane jako częste (częstotliwość $> 1/100$ do $< 1/10$), w oparciu o większą bazę danych nie spełniają już kryteriów tej klasyfikacji.

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
- Zaburzenia ucha i błędnika: zaburzenia błony bębenkowej

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.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych populacji:

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

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 dzieci w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u niemowląt w wieku 1 roku i starszych.

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci 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. pacjenci w podeszłym wieku 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

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 był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń dotyczących przedawkowania. Mogą wystąpić objawy ostrego przedawkowania takie jak nudności, oraz niekiedy wymioty i zawroty głowy. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie. Nie jest znane specyficzne antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy 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 wniknięcie 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.

Zmniejszona wrażliwość neuraminidazy wirusowej

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. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono wirusa opornego na oseltamiwir było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym*	W badaniu genotypowym i fenotypowym*
Dorośli i młodzież	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na lek 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 eksponowanych 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 rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. 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.

Leczenie zakażenia grypą

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 podeszłym 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 podeszłym 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 podeszłym 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 dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65 % zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}$ 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 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.

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.

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 grype, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6 % spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na grype, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na grype i trwało przez siedem dni. Grype potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grype 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 grype 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 % (28/89) 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 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 w podeszłym wieku, mieszkających 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 %).

Metabolizm

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.

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 chorych z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym jest u osób w podeszłym 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 podeszłym wieku, były podobne, jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na lek i tolerancji można stwierdzić, że u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 roku i starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u dzieci w wieku od jednego 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 powyżej 12 lat jest podobna, jak u dorosłych.

Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/ml dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.1 i 4.2). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

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 negatywnego wpływu 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 % ekspozycja 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 wyniosłoby 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 nieprzetworzonego aktywnego składnika 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 działań niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Wyniki te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano działań 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

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)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

7 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece:

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej “nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C”.

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C”.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno pudełko zawiera 10 kapsulek w potrójnym blistrze (PVC/PE/PVDC, zamknięcie folią aluminiową).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania produktu sporządzanego bezpośrednio przed użyciem, przeznaczonego do stosowania u dzieci w wieku poniżej jednego roku

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsulek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 4.2, a o przygotowywaniu produktu w domu w punkcie 3 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/02/222/004

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, 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. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt. 5.1).

Produkt Tamiflu jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób wieku jednego 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 12 miesięcy 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).

Na podstawie badań farmakokinetycznych i dostępnych danych o bezpieczeństwie stosowania, produkt Tamiflu może być podawany niemowlętom w wieku poniżej 12 miesięcy w celu leczenia grypy podczas pandemii grypy. Lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę patogenезę krążącego szczepu i aktualny stan pacjenta, w celu zapewnienia wyraźnej korzyści dla dziecka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dorośli, młodzieź i dzieci (w wieku 1 roku lub starsze), którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 1 roku: W przypadku braku odpowiedniej postaci produktu leczniczego preferowane jest użycie produktu przygotowanego w aptece, ponieważ strzykawka dostarczana w opakowaniu produktu Tamiflu 12 mg/ml w postaci proszku do przyrządzania zawiesiny doustnej (z oznaczeniami w mg) nie umożliwia odpowiedniego dostosowania dawki, a użycie strzykawek dostępnych na rynku (z oznaczeniami w ml) może prowadzić do niedopuszczalnych niedokładności w dawkowaniu (patrz punkt 4.2).

Leczenie grypy

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.

➤ Dla niemowląt w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: dostępne jest Tamiflu postaci kapsułek 30 mg i 45 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

W celu zapoznania się z zalecanym dawkowaniem Tamiflu u niemowląt w wieku powyżej 1 roku i u dzieci w wieku od 2 do 12 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek 30 mg i 45 mg.

Dzieci, które są w stanie połykać kapsułki mogą – przyjmować produkt Tamiflu w kapsułkach (30 mg, 45 mg, 75 mg) dwa razy na dobę przez 5 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie .

➤ Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Podczas pandemii grypy zalecane dawkowanie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy wynosi pomiędzy 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawkowanie to zostało określone na podstawie ograniczonych danych farmakokinetycznych, które wykazują, że podanie takiej dawki powoduje uzyskanie u większości pacjentów stężenia osocznego leku porównywalnego z tym, które było klinicznie skuteczne u starszych dzieci i u dorosłych (patrz punkt 5.2). U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. Nie są dostępne wystarczające dane

dla tych pacjentów, u których może być wymagane inne dawkowanie ze względu na niedojrzałość czynności fizjologicznych.

Zapobieganie grypie

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 w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat:** dostępne jest Tamiflu postaci kapsułek 30 mg i 45 mg oraz w postaci zawiesiny doustnej.

W celu zapoznania się z zalecanym dawkowaniem w przypadku profilaktyki po ekspozycji na wirus u niemowląt w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej oraz kapsułek 30 mg i 45 mg.

Dzieci, które są w stanie połykać kapsułki, mogą profilaktycznie przyjmować kapsułki produktu Tamiflu (30 mg, 45 mg, 75 mg) 1 raz na dobę przez 10 dni jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie..

➤ **Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy:** Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych udziałem dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
0 do 1 miesiąca*	2 mg/kg mc. raz na dobę

* Nie ma danych dotyczących podawania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z profilaktyki do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Powyższe zalecenia dotyczące dawkowania zależnie od wieku nie są przeznaczone dla wcześniaków to jest tych dzieci poniżej 37. tygodnia wieku postmenstrualnego. 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

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.

Roztwór przygotowany bezpośrednio przed użyciem

Kiedy lek Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej jest niedostępny

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w domu zamieszczono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki.

Przygotowanie roztworu w aptece

➤ Dorośli i dzieci w wieku powyżej 1 roku, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek

Procedura opisuje sposób przygotowania roztworu o stężeniu 15 mg/ml, który zapewni jednemu pacjentowi ilość leku wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować zawiesinę (15 mg/ml) z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg przy użyciu wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,1% 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:

Objętość zawiesiny (15 mg/ml) przygotowanej na podstawie masy pacjenta

Masa ciała	Całkowita objętość do zmieszania stosownie do masy pacjenta
10 do 15 kg	30 ml
> 15 do 23 kg	40 ml
> 23 do 40 kg	50 ml
> 40 kg	60 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesu sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej: 30 ml, 40 ml, 50 ml lub 60 ml) zawiesiny (15 mg/ml), zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości zawiesiny (15 mg/ml)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	29 ml
40 ml	8 kapsułek (600 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	20 kapsułek (600 mg)	38,5 ml
50 ml	10 kapsułek (750 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	25 kapsułek (750 mg)	48 ml
60 ml	12 kapsułek (900 mg)	20 kapsułek (900 mg)	30 kapsułek (900 mg)	57 ml

* Do uzyskania docelowego stężenia nie można użyć całkowitej liczby kapsułek, dlatego zalecane jest zastosowanie kapsułek 30 mg lub 75 mg.

Po trzecie, należy postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu przygotowania zawiesiny (15 mg/ml) z kapsułek Tamiflu:

1. Ostrożnie rozdzielić denko i wieczko kapsułki i przenieść zawartość potrzebnej liczby kapsułek Tamiflu do czystego moździerza.
2. Utrzeć granulki na drobny proszek.
3. Dodać jedną trzecią (1/3) określonej ilości podłoża (woda zawierająca benzoesu sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący) i ucierać proszek do czasu uzyskania jednorodnej zawiesiny.
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka aby uniknąć rozlania płynu.
5. Dodać następną jedną trzecią (1/3) podłoża do moździerza, ucierając opłukać tłuczek i moździerz i przenieść podłoże do butelki.
6. Powtórzyć płukanie (krok 5) pozostałą częścią podłoża.
7. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.

8. Wstrząsnąć dokładnie, aby całkowicie rozpuścić substancję czynną i zapewnić jednorodne rozmieszczenie rozpuszczonego leku w otrzymanej zawieszynie.
(Uwaga: Może być widoczny nierozpuszczony osad, który jest spowodowany obecnością pewnych nieczynnych składników kapsułek Tamiflu, które są nierozpuszczalne. Jednakże, substancja czynna, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w określonym podłożu tworząc jednolity roztwór).
9. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści "Wstrząsnąć lekko przed użyciem".
10. 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 zawartej na etykiecie aptecznej.
11. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz poniżej).

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece (15 mg/ml)

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C".

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

Tabela dawkowania zawiesiny wykonanej z kapsułek Tamiflu w aptece u dzieci w wieku 1 roku i starszych

Masa ciała	Dawka	Objętość na dawkę 15 mg/ml	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
10 kg do 15 kg	30 mg	2 ml	2 ml dwa razy na dobę	2 ml raz na dobę
> 15 do 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml dwa razy na dobę	3 ml raz na dobę
> 23 do 40 kg	60 mg	4 ml	4 ml dwa razy na dobę	4 ml raz na dobę
> 40 kg	75 mg	5 ml	5 ml dwa razy na dobę	5 ml raz na dobę

Uwaga: Procedura mieszania powoduje otrzymanie zawiesiny 15 mg/ml, która różni się od dostępnego na rynku produktu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej.

Dozować zawiesinę 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 (2 ml, 3 ml, 4 ml lub 5 ml).

Odpowiednia dawka powinna zostać wymieszana przez rodzica lub 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 roztworu o stężeniu 10 mg/ml, który zapewni jednemu pacjentowi ilość leku wystarczającą na 5-dniowy okres leczenia lub 10-dniowy okres stosowania profilaktycznego.

Farmaceuta może przygotować zawiesinę (10 mg/ml) z kapsułek Tamiflu 30 mg, 45 mg lub 75 mg przy użyciu wodnego roztworu benzoesu sodu o stężeniu 0,1% 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:

Objętość zawiesiny (10 mg/ml) przygotowanej na podstawie masy pacjenta

Masa ciała	Całkowita objętość do przygotowania stosownie do masy pacjenta
≤ 7 kg	30 ml
> 7 do 12 kg	45 ml

Po drugie, należy ustalić liczbę kapsułek i ilość podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący), jakie są potrzebne do przygotowania całkowitej objętości (obliczonej na podstawie tabeli powyżej: 30 ml, 45 ml) zawiesiny (10 mg/ml), zgodnie z tabelą poniżej:

Liczba kapsułek i ilość podłoża potrzebne do przygotowania całkowitej objętości zawiesiny (10 mg/ml)

Całkowita objętość zawiesiny, jaką należy przygotować	Potrzebna liczba kapsułek Tamiflu (mg oseltamiwiru)			Potrzebna objętość podłoża
	75 mg	45 mg	30 mg	
30 ml	4 kapsułki (300 mg)	Należy użyć kapsułek o innej mocy*	10 kapsułek (300 mg)	29,5 ml
45 ml	6 kapsułek (450 mg)	10 kapsułek (450 mg)	15 kapsułek (450 mg)	44 ml

* Do uzyskania docelowego stężenia nie można użyć całkowitej liczby kapsułek, dlatego zalecane jest zastosowanie kapsułek 30 mg lub 75 mg.

Po trzecie, postępować zgodnie z poniższą procedurą w celu zmieszania zawiesiny (10 mg/ml) z kapsułek Tamiflu:

1. Ostrożnie rozdzielić denko i wieczko kapsułki i przenieść zawartość potrzebnej liczby kapsułek Tamiflu do czystego moździerza.
2. Utrzeć granulki na drobny proszek.
3. Dodać jedną trzecią (1/3) określonej ilości podłoża (woda zawierająca benzoesan sodu w stężeniu 0,1% jako środek konserwujący) i ucierać proszek do czasu uzyskania jednorodnej zawiesiny.
4. Przenieść zawiesinę do butelki z brązowego szkła lub brązowego politereftalanu etylenu (PET). Można użyć lejka aby uniknąć rozlania płynu.
5. Dodać następną jedną trzecią (1/3) podłoża do moździerza, ucierając opłukując tłuczek i moździerz i przenieść podłoże do butelki.
6. Powtórzyć płukanie (krok 5) pozostałą częścią podłoża.
7. Zamknąć butelkę zakrętką uniemożliwiającą otwarcie przez dzieci.
8. Wstrząsnąć dokładnie, aby całkowicie rozpuścić substancję czynną i zapewnić jednorodne rozmieszczenie rozpuszczonego leku w otrzymanej zawieszynie.
(Uwaga: Może być widoczny nierozpuszczony osad, który jest spowodowany obecnością pewnych nieczynnych składników kapsułek Tamiflu, które są nierozpuszczalne. Jednakże, substancja czynna, fosforan oseltamiwiru, łatwo rozpuszcza się w określonym podłożu tworząc jednolity roztwór).
9. Umieścić na butelce pomocniczą etykietę o treści "Wstrząsnąć lekko przed użyciem".
10. 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 zawartej na etykiecie aptecznej.
11. Umieścić odpowiednią etykietę z terminem ważności, odpowiednio do warunków przechowywania (patrz poniżej).

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece (10 mg/ml)

W temperaturze pokojowej: Stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C".

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

Tabela dawkowania zawiesiny (10 mg/ml) wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
3 kg	0,60 ml dwa razy na dobę	0,60 ml raz na dobę
3,5 kg	0,70 ml dwa razy na dobę	0,70 ml raz na dobę
4 kg	0,80 ml dwa razy na dobę	0,80 ml raz na dobę
4,5 kg	0,90 ml dwa razy na dobę	0,90 ml raz na dobę

Tabela dawkowania zawiesiny (10 mg/ml) wykonanej z kapsulek Tamiflu w aptece u niemowląt w wieku od 1 do 12 miesięcy

Masa ciała (zaokrąglona do 0,5 kg)	Dawka lecznicza (na 5 dni)	Dawka profilaktyczna (na 10 dni)
4 kg	1,00 ml dwa razy na dobę	1,00 ml raz na dobę
4,5 kg	1,10 ml dwa razy na dobę	1,10 ml raz na dobę
5 kg	1,30 ml dwa razy na dobę	1,30 ml raz na dobę
5,5 kg	1,40 ml dwa razy na dobę	1,40 ml raz na dobę
6 kg	1,50 ml dwa razy na dobę	1,50 ml raz na dobę
7 kg	2,10 ml dwa razy na dobę	2,10 ml raz na dobę
8 kg	2,40 ml dwa razy na dobę	2,40 ml raz na dobę
9 kg	2,70 ml dwa razy na dobę	2,70 ml raz na dobę
≥ 10 kg	3,00 ml dwa razy na dobę	3,00 ml raz na dobę

Uwaga: Procedura mieszania powoduje otrzymanie zawiesiny 10 mg/ml, która różni się od dostępnego na rynku produktu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej.

Dozować zawiesinę 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.

Odpowiednia dawka musi zostać wymieszana przez rodzica lub 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, można użyć produktu przygotowanego w aptece z kapsulek Tamiflu (szczegółowe instrukcje przedstawiono w punkcie 4.2 powyżej). Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać dawki produktu Tamiflu w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich 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 obejmuje dodatkowe czynności. Szczegółowe wskazówki zamieszczono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta dołączanej do opakowania produktu Tamiflu, kapsułki

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 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) jeden 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 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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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.

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.

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w celach leczniczych, jak profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

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).

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

* Czas pomiędzy pierwszym dniem ostatniej prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wiek ciążowy plus wiek pourodzeniowy.

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.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, 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.

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.

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

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). 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

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka/płodów lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować Tamiflu, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

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 matki.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 4624 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1480 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na gripę oraz na danych uzyskanych od 3533 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 148 dzieci, otrzymujących Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy. U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności, wymioty i ból głowy w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności, wymioty, ból głowy i ból 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, nudności, niestrawność, bóle brzucha i bóle głowy. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

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) ($\geq 1\%$) 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 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru) 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość ^a
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości ^a	reakcje anafilaktyczne ^b reakcje rzekomoanafilaktyczne ^b
Zaburzenia psychiczne				wzburzenie ^a nieprawidłowe zachowanie ^b niepokój ^a splątanie ^a urojenia ^b majaczenia ^b halucynacje ^a koszmary ^a samookaleczenie ^a
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		zmieniony poziom świadomości ^a drgawki ^a	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku ^a
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty		krwawienia z przewodu pokarmowego ^a krwotoczne zapalenie jelita grubego ^a
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych ^a	piorunujące zapalenie wątroby ^b niewydolność wątroby ^c zapalenie wątroby ^b

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk ^a zapalenie skóry ^a wysypka ^a pokrzywka ^a	obrzęk naczyń ow ^a rumień wielopostaciowy ^b zespół Stevensa-Johnsona ^b toksyczna nekroliza naskórka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból		

^a Są to reakcje niepożądane stwierdzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Post Marketing Surveillance). Były one również zgłaszane w łącznej analizie badań klinicznych z częstością przedstawioną w powyższej tabeli.

^b Jako, że reakcji niepożądanych produktu nie obserwowano u 5598 chorych, którym podawano Tamiflu w zbiorczych badaniach klinicznych, górna granica 95% przedziału ufności dla punktu oszacowania nie jest wyższa niż 3/5598 (tj. 1/1866 lub mniej = rzadziej).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia (n = 2647) i profilaktyki (n = 1945). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamiwiru, lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwojema grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, grypa, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok,
- *Zaburzenia układu nerwowego:* bezsenność
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), biegunka, niestrawność,
- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* ból stawów, ból pleców, ból mięśni
- *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* bolesne miesiączkowanie
- *Zaburzenia ogólne:* zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, choroba grypopodobna, ból kończyn, gorączka

Leczenie grypy i jej zapobieganie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamiwiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1480 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chore na astmę). 858 dzieci przyjmowało oseltamiwir w postaci zawiesiny. 148 dzieci przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99) oraz w oddzielnym 6-tygodniowym badaniu profilaktyki u dzieci (n = 49). Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru) w badaniach^{a,b} dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci.

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyst często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność, nudności		

^a Badanie dotyczące zapobiegania nie zawierało ramienia placebo, to znaczy było badaniem nie kontrolowanym.

^b Dawka jednostkowa = dawka zależna od wieku i (lub) masy ciała (30mg do 75 mg raz na dobę).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia ($n = 858$) i profilaktyki ($n = 148$). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo i (lub) nie otrzymujących profilaktyki w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamiwiru, lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwoimi grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych
- *Zaburzenia oka:* zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)
- *Zaburzenia ucha i błędnika:* ból ucha
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* astma (również ciężka astma), kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* biegunka,
- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry),
- *Zaburzenia ogólne:* gorączka

Następujące dodatkowe *niezbyst często* (częstotliwość $> 1/1000$ do $< 1/100$) reakcje niepożądane ARs były zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia z udziałem dzieci. Te *reakcje niepożądane (ARs)* poprzednio zakwalifikowane jako *częste* (częstotliwość $> 1/100$ do $< 1/10$), w oparciu o większą bazę danych nie spełniają już kryteriów tej klasyfikacji.

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
- *Zaburzenia ucha i błędnika:* zaburzenia błony bębenkowej

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 grype, 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 grype, 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.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych populacji:

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

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 dzieci w wieku poniżej 1 roku jest podobny do znanego profilu bezpieczeństwa u niemowląt w wieku 1 roku i starszych.

Osoby w podeszłym 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. pacjenci w podeszłym wieku 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

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, był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń dotyczących przedawkowania. Mogą wystąpić objawy ostrego przedawkowania takie jak nudności, oraz niekiedy wymioty i zawroty głowy. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie. Nie jest znane specyficzne antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy 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.

Zmniejszona wrażliwość neuraminidazy wirusowej

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. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono wirusa opornego na oseltamiwir było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym*	W badaniu genotypowym i fenotypowym*
Dorośli i młodzież	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na lek 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 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 rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. 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.

Leczenie zakażenia grypy

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 podeszłym 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 podeszłym 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 podeszłym 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 dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65 % zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^\circ$ 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 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) uchyła 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.

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.

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 grype, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6 % spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na grype, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na grype i trwało przez siedem dni. Grype potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grype 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 grype 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 % (28/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11 % (9/84) w grupie, która taka 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 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 grype 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 podeszłym wieku, mieszkających 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 mięsnych [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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 %).

Metabolizm

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.

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 chorych z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym jest u osób w podeszłym 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 podeszłym wieku, były podobne, jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na lek i tolerancji można stwierdzić, że u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 roku i starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u dzieci w wieku od jednego 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 powyżej 12 lat jest podobna, jak u dorosłych.

Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/ml dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.1 i 4.2). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

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 negatywnego wpływu 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 % ekspozycja 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 nieprzetworzonego aktywnego składnika 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 działań niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Wyniki te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i wyższych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano działań 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

Rdzeń kapsułki:

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej)

Talk

Powidon

Kroskarmeloza sodowa

Stearylofumaratan 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

7 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywanie zawiesiny przygotowanej w aptece

W temperaturze pokojowej: stabilna przez 3 tygodnie (21 dni), kiedy przechowywana jest w temperaturze pokojowej "nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C".

W warunkach chłodniczych: Stabilna przez 6 tygodni przechowywana w temperaturze 2°C - 8°C".

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno pudełko zawiera 10 kapsulek w potrójnym blistrze (PVC/PE/PVDC, zamknięcie folią aluminiową).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania produktu sporządzanego bezpośrednio przed użyciem, przeznaczzonego do stosowania u dzieci w wieku poniżej jednego roku

Produkt przygotowywany bezpośrednio przed użyciem

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsulek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu. Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 4.2, a o przygotowywaniu produktu w domu w punkcie 3 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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

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 przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 12 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera fosforan oseltamiwiru odpowiadający 30 mg oseltamiwiru.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 12 mg oseltamiwiru.

Jedna butelka sporządzonej zawiesiny (75 ml) zawiera 900 mg substancji aktywnej (oseltamiwiru).

Butelka zawierająca 30 mg produktu Tamiflu proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 25,713 g sorbitolu. .

30 mg zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 0,9 g sorbitolu.

45 mg zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 1,3 g sorbitolu.

60 mg zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 1,7 g sorbitolu.

75 mg zawiesiny oseltamiwiru dostarcza 2,1 g sorbitolu.

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

U pacjentów w wieku jednego roku i starszych, 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. Wskazanie to potwierdzono w badaniach klinicznych naturalnie występujących przypadków grypy, wśród których dominowało zakażenie wirusem grypy A (patrz punkt. 5.1).

Produkt Tamiflu jest wskazany w leczeniu niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy podczas pandemii grypy (patrz punkt 5.2).

Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u osób w wieku jednego 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 12 miesięcy 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).

Na podstawie badań farmakokinetycznych i dostępnych danych o bezpieczeństwie stosowania, produkt Tamiflu może być podawany niemowlętom w wieku poniżej 12 miesięcy w celu leczenia grypy podczas pandemii grypy. Lekarz prowadzący powinien brać pod uwagę patogenезę krążącego szczepu i aktualny stan pacjenta, w celu zapewnienia wyraźnej korzyści dla dziecka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

- jednej kapsułki 75 mg,
- 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.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Ta postać nie jest odpowiednia do podawania niemowlętom w wieku poniżej 12 miesięcy. Szczegółowe informacje przedstawiono w kolejnych punktach.

Leczenie grypy

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.
- Dla niemowląt w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: Zalecane dawki doustnej zawiesiny Tamiflu przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Tamiflu kapsułki 30 mg i 45 mg można podać jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawiesinie.

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

Masa ciała	Zalecana dawka przez 5 dni
≤ 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
> 40 kg	75 mg dwa razy na dobę

W opakowaniu dołączony jest doustny dozownik do dawkowania leku z podziałkami 30 mg, 45 mg i 60 mg. Aby dokładnie dawkować produkt należy używać wyłącznie tego dozownika (nie można stosować strzykawki z oznaczeniami w ml).

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: Ta postać leku (Tamiflu 12 mg/ml w postaci proszku do przyrządzania zawiesiny doustnej) nie jest odpowiednia, ponieważ strzykawka znajdująca się w opakowaniu (z oznaczeniami w mg) nie umożliwia odpowiedniego dostosowania dawki, a zastosowanie strzykawek z oznaczeniami w ml może prowadzić do niedopuszczalnych niedokładności

dawkowania. W przypadku braku odpowiedniej postaci leku preferowane jest stosowanie produktu przygotowanego w aptece. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego w postaci kapsułek o dawkach 30mg, 45mg i 75 mg (punkt 4.2).

Zapobieganie grypie

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 w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: Tamiflu kapsułki 30 mg i 45 mg można podać jako alternatywę zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

Zalecane dawki preparatu Tamiflu w zapobieganiu ekspozycji na wirus:

Masa ciała	Zalecana dawka przez 10 dni
≤ 15 kg	30 mg jeden raz na dobę
> 15 kg do 23 kg	45 mg jeden raz na dobę
> 23 kg do 40 kg	60 mg jeden raz na dobę
> 40 kg	75 mg jeden raz na dobę

Opakowanie jest zaopatrzone w doustny dozownik z podziałkami dla dawek 30 mg, 45 mg i 60 mg. W celu właściwego dawkowania powinien być użyty wyłącznie załączony dozownik (nie należy używać strzykawki z oznaczeniami w ml).

Zaleca się aby, przed wydaniem pacjentowi leku, preparat Tamiflu proszek do sporządzania zawiesiny doustnej został przygotowany przez farmaceutę (patrz punkt 6.6).

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 : Tej postaci (Tamiflu 12 mg/ml w postaci proszku do przyrządzania zawiesiny doustnej) nie jest odpowiednia, ponieważ strzykawka znajdująca się w opakowaniu (z oznaczeniami w mg) nie umożliwia odpowiedniego dostosowania dawki, a zastosowanie strzykawek z oznaczeniami w ml może prowadzić do niedopuszczalnych niedokładności dawkowania. W przypadku braku odpowiedniej postaci leku preferowane jest stosowanie produktu przygotowanego w aptece.. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego w postaci kapsułek o dawkach 30mg, 45mg i 75 mg. (punkt 4.2)

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.

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 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 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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci

Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z obniżoną odpornością

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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.

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.

Skuteczność stosowania oseltamiwiru zarówno w celach leczniczych jak profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością nie została w sposób pewny ustalona (patrz punkt 5.1).

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).

Obecnie nie są dostępne żadne dane pozwalające na określenia zalecanego dawkowania dla wcześniaków (< 37 tygodni wieku postmenstrualnego*).

* Czas pomiędzy pierwszym dniem ostatniej prawidłowego cyklu menstruacyjnego i dniem oceny, wiek ciążowy plus wiek pourodzeniowy.

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.

Ciężka niewydolność nerek

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci z niewydolnością nerek by można było określić zalecane dawkowanie w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Podczas terapii produktem Tamiflu u chorych na grypę (zwłaszcza u dzieci i młodzieży) obserwowano występowanie incydentów neuropsychiatrycznych. Zdarzenia te występują również u pacjentów, 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).

Tamiflu zawiera sorbitol dlatego też nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją fruktozy.

Sorbitol może wywierać łagodne działanie przeczyszczające.

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.

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.

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

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).

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 gripę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pomimo braku kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży, istnieją ograniczone dane z badań po wprowadzeniu leku do obrotu oraz z retrospektywnych badań obserwacyjnych. Powyższe dane, w połączeniu z wynikami badań na zwierzętach, nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działania na rozwój ciąży, zarodka/płodu lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Kobiety w ciąży mogą przyjmować Tamiflu, po rozważeniu dostępnych danych o bezpieczeństwie, patogenności krążącego szczepu wirusa grypy i choroby zasadniczej u kobiety w ciąży.

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 matki.

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

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Tamiflu oparty jest na danych uzyskanych od 4624 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 1480 dzieci leczonych produktem Tamiflu lub placebo na gripę oraz na danych uzyskanych od 3533 pacjentów dorosłych i (lub) młodzieży i 148 dzieci, otrzymujących Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy w badaniach klinicznych. Dodatkowo 475 pacjentów z obniżoną odpornością (w tym 18 dzieci) otrzymywało Tamiflu lub placebo w celu profilaktyki grypy. U dorosłych i (lub) młodzieży najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi reakcjami leku (ang. ARs – Adverse Reactions) były nudności, wymioty i ból głowy w badaniach dotyczących leczenia, oraz nudności, wymioty, ból głowy i ból 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, nudności, niestrawność, bóle brzucha i bóle głowy. U większości pacjentów powyższe niepożądane reakcje produktu (ang. ARs) nie spowodowały przerwania terapii produktem Tamiflu.

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) (≥ 1 %) 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 Najczęściej występujące reakcje niepożądane (≥ 1 % w grupie oseltamiwiru) 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość ^a
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości ^a	reakcje anafilaktyczne ^b reakcje rzekomoanafilaktyczne ^b
Zaburzenia psychiczne				wzbudzenie ^a nieprawidłowe zachowanie ^b niepokój ^a splątanie ^a urojenia ^b majaczenia ^b halucynacje ^a koszmary ^a samookaleczenie ^a
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy		zmieniony poziom świadomości ^a drgawki ^a	
Zaburzenia oka				zaburzenia wzroku ^a
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca ^a	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty		krwawienia z przewodu pokarmowego ^a krwotoczne zapalenie jelita grubego ^a

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższona aktywność enzymów wątrobowych ^a	piorunujące zapalenie wątroby ^b niewydolność wątroby ^c zapalenie wątroby ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wyprysk ^a zapalenie skóry ^a wysypka ^a pokrzywka ^a	obrzęk naczynioruchowy ^a rumień wielopostaciowy ^b zespół Stevensa-Johnsona ^b toksyczna nekroliza naskórka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból		

^a Są to reakcje niepożądane stwierdzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (Post Marketing Surveillance). Były one również zgłaszane w łącznej analizie badań klinicznych z częstością przedstawioną w powyższej tabeli.

^b Jako, że reakcji niepożądanych produktu nie obserwowano u 5598 chorych, którym podawano Tamiflu w zbiorczych badaniach klinicznych, górna granica 95% przedziału ufności dla punktu oszacowania nie jest wyższa niż 3/5598 (tj. 1/1866 lub mniej = rzadziej).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia (n = 2647) i profilaktyki (n = 1945). Reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamawiru, lub różnice w częstotliwości pomiędzy obydwoma grupami wynosiły mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, opryszczka pospolita, grypa, zapalenie nosogardła, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok,
- *Zaburzenia układu nerwowego:* bezsenność
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból gardła, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), biegunka, niestrawność,
- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* ból stawów, ból pleców, ból mięśni
- *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* bolesne miesiączkowanie
- *Zaburzenia ogólne:* zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zmęczenie, choroba grypopodobna, ból kończyn, gorączka

Leczenie grypy i jej zapobieganie u dzieci:

W badaniach klinicznych oseltamawiru podawanego w ramach leczenia grypy wzięło udział w sumie 1480 dzieci (w tym dzieci w wieku 1–12 lat bez schorzeń współistniejących oraz dzieci w wieku 6–12 lat chorych na astmę). 858 dzieci przyjmowało oseltamawir w postaci zawiesiny. 148 dzieci

przyjmowało zalecaną dawkę Tamiflu raz na dobę w badaniu profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwach domowych (n = 99) oraz w oddzielnym 6-tygodniowym badaniu profilaktyki u dzieci (n = 49). Tabela 2 przedstawia najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane (AR) obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem dzieci.

Tabela 2 Najczęściej występujące reakcje niepożądane ($\geq 1\%$ w grupie oseltamiwiru), w badaniach^{a,b} dotyczących stosowania Tamiflu w leczeniu i zapobieganiu grypie u dzieci.

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Reakcje niepożądane zgodnie z częstością występowania			
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	ból brzucha (w tym ból nadbrzusza) niestrawność, nudności		

^a Badanie dotyczące zapobiegania nie zawierało ramienia placebo, to znaczy było badaniem nie kontrolowanym.

^b Dawka jednostkowa = dawka zależna od wieku i (lub) masy ciała (30 mg do 75 mg raz na dobę).

Poniżej przedstawiono listę często występujących reakcji niepożądanych (ARs) z badań dotyczących leczenia (n = 858) i profilaktyki (n = 148). Te reakcje niepożądane wystąpiły częściej u pacjentów w grupie placebo i (lub) nie otrzymujących profilaktyki w porównaniu do pacjentów w grupie oseltamiwiru, lub różnica w częstotliwości pomiędzy obydwojema grupami wynosiła mniej niż 1%. Do często występujących zdarzeń niepożądanych (ARs) należą te, które pojawiają się z częstością większą niż 1 na 100 pacjentów i mniejszą niż 1 na 10 pacjentów.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* zapalenie oskrzeli, zapalenie nosogardła, zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje górnych dróg oddechowych
- *Zaburzenia oka:* zapalenie spojówek (w tym zaczerwienienie oczu, wydzielina z oczu i ból oczu)
- *Zaburzenia ucha i błędnika:* ból ucha
- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* astma (również ciężka astma), kaszel, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa
- *Zaburzenia żołądka i jelit:* biegunka,
- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* zapalenie skóry (w tym alergiczne i atopowe zapalenie skóry),
- *Zaburzenia ogólne:* gorączka

Następujące dodatkowe *niezbyt częste* (częstotliwość $> 1/1000$ do $< 1/100$) reakcje niepożądane ARs były zgłaszane w badaniach dotyczących leczenia z udziałem dzieci. Te reakcje niepożądane (ARs) poprzednio zakwalifikowane jako *częste* (częstotliwość $> 1/100$ do $< 1/10$), w oparciu o większą bazę danych nie spełniają już kryteriów tej klasyfikacji.

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
- *Zaburzenia ucha i błędnika:* zaburzenia błony bębenkowej

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.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych populacji:

Niemowlęta w wieku poniżej 1 roku

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 podeszłym 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. pacjenci w podeszłym wieku 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

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 był taki sam, jak wcześniej obserwowany w badaniach klinicznych profilaktyki produktu Tamiflu.

Dzieci z astmą oskrzelową

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

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczeń dotyczących przedawkowania. Mogą wystąpić objawy ostrego przedawkowania takie jak nudności, oraz niekiedy wymioty i zawroty głowy. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni natychmiast przerwać leczenie. Nie jest znane specyficzne antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwwirusowy 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 wniknięcie 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.

Zmniejszona wrażliwość neuraminidazy wirusowej

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. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono wirusa opornego na oseltamiwir było to przemijające, zwykle następowało usunięcie wirusa i nie obserwowano pogorszenia stanu klinicznego.

Populacja pacjentów	Pacjenci z mutacjami powodującymi oporność (%)	
	W badaniu fenotypowym*	W badaniu genotypowym i fenotypowym*
Dorośli i młodzież	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Dzieci (1-12 lat)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

* Nie we wszystkich badaniach wykonywane było pełne badanie genotypowe.

Brak danych dotyczących występowania nagłej oporności na lek 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 eksponowanych 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 rozpowszechniła się mutacja H275Y w szczepie sezonowym H1N1 wirusa. 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.

Leczenie zakażenia grypą

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 podeszłym 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 podeszłym 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 podeszłym 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 dzieci: W badaniach u dzieci bez innych schorzeń (65% zakażonych wirusem grypy), w wieku od roku do 12 lat (średnia wieku 5,3 lat), u których występowała gorączka ($\geq 37,8^{\circ}$ 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 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.

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.

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 grype, jest zmienna.

Profilaktyka po ekspozycji: Badanie osób (12,6 % spośród nich było zaszczepione przeciw grypie), które kontaktowały się z chorym na grype, obejmujące podawanie 75 mg oseltamiwiru raz na dobę, rozpoczynało się w ciągu 2 dni od wystąpienia objawów u chorego na grype i trwało przez siedem dni. Grype potwierdzono w 163 z 377 przypadków wskaźnikowych (ang. index case). Oseltamiwir znacząco zmniejszał częstość klinicznie potwierdzonych zachorowań na grype 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 grype 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 % (28/89) w grupie nieotrzymującej leczenia profilaktycznego do 11 % (9/84) w grupie, która taka 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 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 w podeszłym wieku, mieszkających 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 %).

Metabolizm

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.

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 chorych z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Ekspozycja na aktywny metabolit w stanie stacjonarnym jest u osób w podeszłym 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 podeszłym wieku, były podobne, jak u młodszych dorosłych. Na podstawie ekspozycji na lek i tolerancji można stwierdzić, że u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania, o ile nie ma dowodów na istnienie ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Dzieci w wieku od 1 roku i starsze: Farmakokinetykę oseltamiwiru oceniano w badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką u dzieci w wieku od jednego 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 powyżej 12 lat jest podobna, jak u dorosłych.

Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/ml dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.1 i 4.2). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania produktu Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

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 negatywnego wpływu 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 % ekspozycja 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 nieprzetworzonego aktywnego składnika 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 działań niepożądanych u dorosłych szczurów, u młodych, 7-dniowych szczurów były toksyczne, w tym śmiertelne. Wyniki te obserwowano w przypadku dawek wynoszących 657 mg/kg mc. i większych. W przypadku dawki 500 mg/kg mc. nie obserwowano działań 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

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej:

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

2 lata dla proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Po sporządzeniu zawiesinę można przechowywać zarówno w temperaturze pokojowej (nie powyżej 25°C) przez 10 dni lub w lodówce (2°C - 8°C) przez 17 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Karton zawierający 100 ml butelkę z pomarańczowego szkła (z plastikową nakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci) z 30 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej, plastikowy łącznik, plastikowy doustny dozownik oraz plastikowy kubek miarowy. Po rozpuszczeniu w 52 ml wody, dostępna do użycia objętość zawiesiny doustnej pozwala na pobranie łącznie 10 dawek po 75 mg oseltamiwiru.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Należy używać wyłącznie strzykawki dołączonej do opakowania z dawkami wskazanymi w mg. Nie można jej zastępować strzykawką z oznaczeniami w ml.

Przygotowanie doustnej zawiesiny

1. Postukać delikatnie kilka razy zamkniętą butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Odmierzyć 52 ml wody, napełniając kubek miarowy do wskazanego poziomu (kubek miarowy jest dołączony do opakowania).
3. Dodać całą objętość 52 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/02/222/002

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2002

Data przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza..

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym Okresowym Raportem o Bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka.
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków

PSUR

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie kontynuował roczne składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (PSUR) [zamknięcie bazy danych (Data Lock Point) – 21 wrzesień] chyba że CHMP postanowi inaczej.

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 30 mg kapsułki
Oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 45 mg kapsułki
Oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) 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

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 75 mg kapsułki
Oseltamiwir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne (kartonik)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 12 mg/ml
proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Oseltamiwir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 butelka z 30 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 900 mg oseltamiwiru. Objętość końcowa po roztworzeniu w 52 ml wody wynosi 75 ml. Każdy ml zawiesiny zawiera 12 mg oseltamiwiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol i benzoesan sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 butelka
Zawiera także 1 plastikowy łącznik, 1 kubek miarowy (52 ml) i 1 plastikowy doustny dozownik

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego po przygotowaniu
Wstrząsnąć butelką przed użyciem
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania, także w celu zapoznania się ze sposobem przygotowania leku

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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 zawiesinę można przechowywać zarówno w temperaturze pokojowej (nie powyżej 25°C) przez 10 dni lub w lodówce (2°C - 8°C) przez 17 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/02/222/002

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

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na butelkę

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 12 mg/ml
proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Oseltamiwir

2. SPOSÓB PODANIA

Do podawania doustnego po przygotowaniu
Wstrząsnąć butelką przed użyciem
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania, także w celu zapoznania się ze sposobem przygotowania leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

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

6. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sorbitol i benzoesan sodu

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

8. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
Po przygotowaniu zawiesinę można przechowywać zarówno w temperaturze pokojowej (nie powyżej 25°C) przez 10 dni lub w lodówce (2°C - 8°C) przez 17 dni

9. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tamiflu 30 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TAMIFLU I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

- Preparat Tamiflu został przepisany w celu leczenia grypy lub zapobiegania tej chorobie.
- Tamiflu należy do grupy leków zwanych „inhibitorami neuraminidazy”. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie, a także pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.
- Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem grypy. Oznaki i objawy grypy obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i często skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez infekcje inne niż grypa. Prawdziwe zakażenie grypą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (epidemii) w okresie, kiedy wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy takie najczęściej są wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

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.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tamiflu

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza o:

- uczuleniu na inne leki
- problemach z nerkami

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Tamiflu można przyjmować razem z lekami stosowanymi w celu zmniejszenia gorączki (temperatury ciała). Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku.

Czy zachodzą jakieś interakcje ze szczepieniem przeciw grypie?

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Tamiflu nie zmienia skuteczności tego szczepienia. Nawet jeśli pacjent został zaszczepiony przeciw grypie, lekarz może zalecić stosowanie Tamiflu.

Stosowanie leku Tamiflu z jedzeniem i piciem

Lek Tamiflu należy połykać popijając wodą. Tamiflu można przyjmować razem z pożywieniem lub bez pożywienia, chociaż zaleca się zażywanie tego leku razem z pokarmem, aby zmniejszyć ryzyko odczuwania nieprzyjemnych objawów (nudności lub wymiotów).

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. 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.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK TAMIFLU

Lek Tamiflu należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Tamiflu należy zażyć jak tylko lek ten zostanie przepisany, ponieważ w ten sposób można spowolnić rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie.

Lek Tamiflu kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek leku Tamiflu nie wolno dzielić ani rozgryzać.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tamiflu, to:

Leczenie

➤ Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli:

Kapsułki 30 mg i 45 mg mogą być stosowane przez dorosłych i młodzież zamiennie z kapsułkami 75 mg.

W leczeniu grypy należy zażyć jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg jak najszybciej, po przepisaniu leku, a następnie należy przyjmować jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg dwa razy na dobę (zwykle wygodnie jest przyjmować jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg rano oraz jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg wieczorem przez pięć dni). Należy ukończyć 5-dniowe leczenie, nawet jeśli pacjent wcześniej poczuje się lepiej.

➤ Niemowlęta w wieku 1 roku i starsze i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: można zastosować Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej zamiast kapsułek.

Dzieci o masie ciała większej niż 40 kg, które są w stanie połknąć kapsułki mogą przyjąć lek Tamiflu kapsułki w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni.

Należy podać dziecku ilość kapsułek zgodną z zaleceniami lekarza.

Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu grypy u dzieci zależy od masy ciała dziecka (patrz tabela poniżej).

Dzieci w wieku 1 roku i starsze:

Masa ciała	Zalecana dawka na 5 dni (Leczenie)
Mniej niż lub równo 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
Więcej niż 15 kg ale mniej niż 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
Więcej niż 23 kg ale nie więcej niż 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
Powyżej 40 kg	75 mg dwa razy na dobę (75 mg składa się z dawki 30 mg oraz dawki 45 mg)

➤ Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz poniżej tabela zlecanego dawkowania w zależności od masy ciała). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni (Leczenie)
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
0 do 1 miesiąca	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Zapobieganie

Tamiflu można stosować również aby zapobiec grypie po kontakcie z osobą zakażoną, jak np. członek rodziny.

➤ Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli:

Kapsułki 30 mg i 45 mg mogą być stosowane przez dzieci i młodzież zamiennie z kapsułkami 75 mg. Lek Tamiflu należy zażywać jeden raz na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano ze śniadaniem.

➤ Niemowlęta w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: można zastosować Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej zamiast kapsułek.

Zazwyczaj stosowana dawka w zapobieganiu grypie u dzieci zależy od masy ciała dziecka (patrz tabela poniżej).

Dzieci w wieku 1 roku i starsze:

Masa ciała	Zalecana dawka na 10 dni (Zapobieganie)
Mniej niż lub równo 15 kg	30 mg raz na dobę
Więcej niż 15 kg ale mniej niż 23 kg	45 mg raz na dobę
Więcej niż 23 kg ale nie więcej niż 40 kg	60 mg raz na dobę
Powyżej 40 kg	75 mg raz na dobę (75 mg składa się z dawki 30 mg oraz dawki 45 mg)

Lekarz zaleci odpowiedni okres przyjmowania Tamiflu, jeśli lek ten przepisany jest w celu zapobiegania grypie.

➤ **Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy:** Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni (Zapobieganie)
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
0 do 1 miesiąca	2 mg/kg mc. raz na dobę

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

Kiedy lek Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej jest niedostępny

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej, można użyć produktu przygotowanego w aptece z kapsułek Tamiflu (patrz informacje dla pracowników medycznych i personelu służby zdrowia zamieszczone na końcu ulotki dla pacjenta). Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać dawki produktu Tamiflu w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się przygotowanie produktu w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich 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 połączyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie obejmuje dodatkowe czynności.

➤ **Dzieci w wieku 1 roku i starsze:** Przygotowanie dawek 30 mg lub 60 mg Tamiflu z kapsułek 30 mg

Aby przygotować dawki Tamiflu dla pacjentów, którzy nie mogą połykać kapsułek należy postępować zgodnie z poniższymi krokami by wymieszać proszek z kapsułek Tamiflu z pokarmem

Kapsułka Tamiflu	
JEDNA 30 mg kapsułka dla dawki 30 mg	
Dwie 30 mg kapsułki dla dawki 60 mg	

Będzie potrzebne:

1. Jedna lub dwie kapsułki 30 mg Tamiflu, w zależności od masy ciała lub wieku pacjenta, zgodnie z tabelami przedstawionymi poniżej
2. Para nożyczek
3. Jedna mała miseczka dla każdego pacjenta (używać osobnych miseczek dla każdego pacjenta)
4. Jedna łyżeczka do herbaty
5. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.)

- Syrop czekoladowy;
- Syrop wiśniowy; lub
- Polewy do deserów, np. sos karmelowy lub nugatowy.

W celu ustalenia odpowiedniej dawki leku należy odszukać masę ciała pacjenta po lewej stronie tabeli poniżej. Następnie sprawdzić w prawej kolumnie liczbę kapsułek, jaką należy podać pacjentowi w **jednej** dawce.

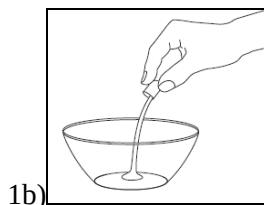
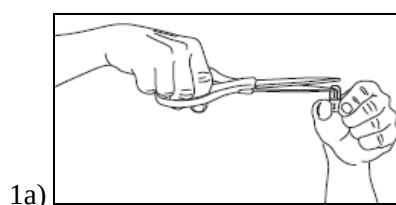
Masa	Dawka Tamiflu	Liczba kapsułek
Do 15 kg	30 mg	1 kapsułka
23 kg do 40 kg	60 mg	2 kapsułki

(Uwaga: Do sporządzania dawek 30 mg i 60 mg należy używać wyłącznie kapsułek 30 mg. Nie wolno sporządzać dawek 45 mg lub 75 mg przy użyciu zawartości z kapsułek 30 mg.)

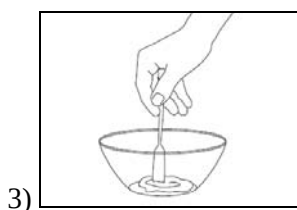
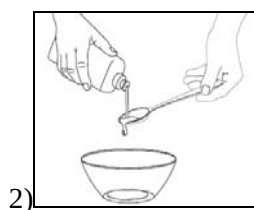
Jak przygotować 30 mg lub 60 mg dawkę z kapsułek 30 mg

Poniższe instrukcje pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć jedną lub dwie kapsułki 30 mg Tamiflu (w zależności od masy ciała lub wieku pacjenta) nad miseczką. Aby otworzyć kapsułkę, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rys. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) w celu zamaskowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu (rysunek 2).
3. Dokładnie wymieszać (rysunek 3).



4. Podać całą zawartość miseczki pacjentowi.
5. Jeśli w miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.
6. Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

➤ Dzieci młodsze niż 1 rok: Przygotowanie dawek Tamiflu z kapsułek 30 mg

Dzieci o masie 10 kg lub mniejszej potrzebują dawki Tamiflu wynoszącej 30 mg lub mniej. Aby przygotować dawki Tamiflu dla tych dzieci, należy otworzyć kapsułkę Tamiflu i przygotować miksturę proszku i wody. Z tej mikstury należy pobrać odpowiednią ilość a w celu poprawienia smaku można ją zmieszać ze słodkim pokarmem przed podaniem. Należy postępować zgodnie z szczegółowymi instrukcjami opisanymi poniżej.

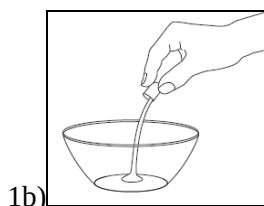
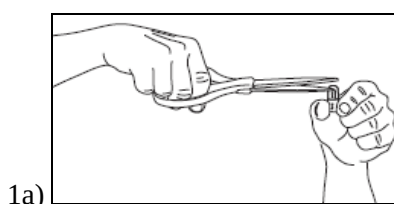
Będzie potrzebne:

1. **Jedna** kapsułka 30 mg Tamiflu,
2. Para nożyczek
3. Dwie małe miseczki dla każdego dziecka (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
4. Dwie doustne strzykawki dozujące
 - jedna strzykawka odpowiednia do pobrania co najmniej 3 ml wody (strzykawka o pojemności 3 ml lub 5 ml)
 - jedna strzykawka o zalecanej dla mikstury Tamiflu objętości z podziałką 0,1 ml (jedna dziesiąta mililitra) (patrz tabela przy kroku 3 poniżej)
5. Jedna łyżeczka do herbaty
6. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.)
 - Syrop czekoladowy;
 - Syrop wiśniowy; lub
 - Polewy do deserów, np. sos karmelowy lub nugatowy.

Jak przygotować dawki Tamiflu dla dzieci młodszych niż 1 rok z kapsułek 30 mg

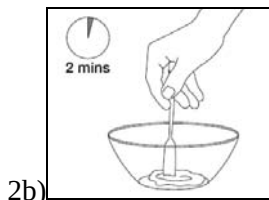
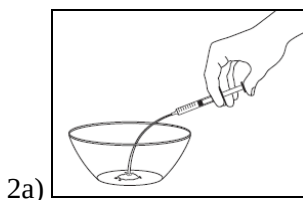
Instrukcje te pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć **JEDNĄ** kapsułek 30 mg Tamiflu nad pierwszą miseczką. Aby otworzyć kapsułek, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rysunek. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Postępować zgodnie z poniższym schematem. Użyć strzykawki o pojemności 3 ml (lub 5 ml) do odmierzenia 3,0 ml wody i dodać ją do proszku w miseczce (rysunek 2a). Mieszać przez około 2 minuty (rysunek 2b).

Kapsułka Tamiflu		Ilość wody, jaką należy dodać
JEDNA kapsułka 30 mg		3,0 ml (trzy mililitry)



(Uwaga: Część proszku z kapsułki może nie ulec rozpuszczeniu. Nie należy się niepokoić, ponieważ nierozpuszczone substancje są składnikami nieczynnymi.)

3. Postępować zgodnie z tabelą, poniżej, by znaleźć odpowiednią dawkę mikstury Tamiflu. Należy skorzystać z Tabeli 3a z dawkowaniem u dzieci w wieku pomiędzy pierwszym a 12 miesiącem życia. Należy skorzystać z Tabeli 3b, z dawkowaniem u dzieci w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia.

Odszukać masę dziecka po lewej stronie tabeli, a następnie sprawdzić w kolumnie po prawej stronie tabeli ilość mikstury Tamiflu, jaką należy pobrać do strzykawki o odpowiedniej pojemności.

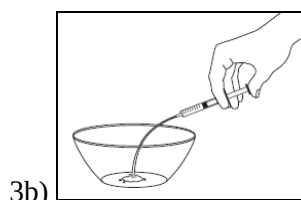
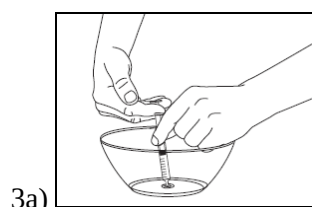
Nabrać odpowiednią objętość mikstury Tamiflu z pierwszej miseczki do strzykawki o odpowiedniej pojemności (rysunek 3a), a następnie delikatnie wycisnąć ją ze strzykawki do drugiej miseczki (rysunek 3b).

Tabela 3a Dawkowanie Tamiflu u dzieci w wieku pomiędzy 1. a 12. miesiącem życia:

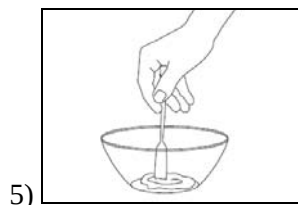
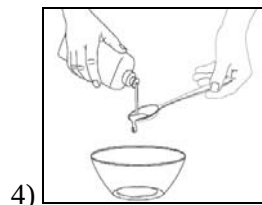
Masa ciała	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą, jaką należy nabrać do strzykawki	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (lub 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (lub 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (lub 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (lub 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (lub 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
powyżej 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (lub 5 ml)

Tabela 3b Dawkowanie Tamiflu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca:

Masa ciała	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą, jaką należy nabrać do strzykawki	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (lub 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (lub 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (lub 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (lub 2 ml)



4. Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) do drugiej miseczki. To zneutralizuje gorzki smak mikstury Tamiflu (rysunek 4).
5. Dobrze wymieszać słodki pokarm z miksturą Tamiflu (rysunek 5).



6. Podać dziecku całą zawartość drugiej miseczki (słodki pokarm z miksturą Tamiflu).
7. Jeśli w drugiej miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.

8. Podać dziecku coś do picia.
9. Wyrzucić całą niez użytą miksturę Tamiflu, jaka pozostała w pierwszej miseczce.
10. Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

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 przerwanie przyjmowania Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Tamiflu może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęściej 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.

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000*) przypadki drgawek i majaczenia (w tym przypadki zmian świadomości, zmieszania, anormalnego zachowania, omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów), które były przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Podobne incydenty neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

Dorośli i młodzież (dzieci w wieku 13 lat i starsze)

Bardzo częste działania niepożądane (mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból głowy
- Nudności

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Biegunka
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Zapalenie wątroby
- Choroby grypopodobne
- Ból

- Trudności ze spaniem
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmęczenie
- Wymioty

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne

Rzadkie działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Dzieci (w wieku od 1 do 12 lat)

Bardzo częste działania niepożądane (mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zaostrzenie wcześniej istniejącej astmy
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie spojówek
- Biegunka
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Gorączka
- Ból głowy
- Zapalenie płuc
- Zapalenie skóry
- Nudności
- Krwawienie z nosa
- Reakcje skórne
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Obrzęk węzłów chłonnych

Rzadkie działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Niemowlęta (w wieku od 6 do 12 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych). Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Niemowlęta (w wieku od 0 do 6 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 1 do 6 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy i dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych), z wyjątkiem małopłytkowości (zmniejszona liczba płytek krwi). Nie ma danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca. Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Jeśli pacjent lub jego dziecko, zwykle wymiotuje podczas choroby, należy poinformować o tym lekarza. Należy również poinformować lekarza, jeśli objawy grypy nasilą się lub nadal utrzymuje się gorączka.

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

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TAMIFLU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tamiflu po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tamiflu

- Substancją czynną leku jest fosforan oseltamiwiru (30 mg oseltamiwiru w każdej twardej kapsułce).
- Ponadto lek zawiera: :
zawartość kapsułek: skrobia wstępnie żelowana, talk, powidon, kroskarmeloza sodowa oraz stearylofumarany sodowe
otoczka: 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przedstawione poniżej są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego i pracowników służby zdrowia:

Jeśli produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny na rynku, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zalecany jest produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu.

Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 4.2 ChPL dla 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.

Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych strzykawek w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mikstury Tamiflu z wodą. W celu odmierzenia 3,0 ml wody należy użyć 3 ml lub 5 ml strzykawek.

Należy sprawdzić poniżej odpowiednią pojemność strzykawki jakiej należy użyć by pobrać właściwą ilość mikstury Tamiflu.

Dla dzieci w wieku pomiędzy pierwszym a 12 miesiącem życia:

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą,	Objętość strzykawki jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
10 mg	1,00 ml	2 ml (lub 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (lub 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (lub 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (lub 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (lub 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (lub 5 ml)

Dla dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca:

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą,	Objętość strzykawki jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
6 mg	0,60 ml	1 ml (lub 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (lub 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (lub 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (lub 2 ml)

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tamiflu 45 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TAMIFLU I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

- Preparat Tamiflu został przepisany w celu leczenia grypy lub zapobiegania tej chorobie.
- Tamiflu należy do grupy leków zwanych „inhibitorami neuraminidazy”. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie, a także pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.
- Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem grypy. Oznaki i objawy grypy obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i często skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez infekcje inne niż grypa. Prawdziwe zakażenie grypą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (epidemii) w okresie, kiedy wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy takie najczęściej są wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

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.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tamiflu

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza o:

- uczuleniu na inne leki
- problemach z nerkami

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Tamiflu można przyjmować razem z lekami stosowanymi w celu zmniejszenia gorączki (temperatury ciała). Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku.

Czy zachodzą jakieś interakcje ze szczepieniem przeciw grypie?

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Tamiflu nie zmienia skuteczności tego szczepienia. Nawet jeśli pacjent został zaszczepiony przeciw grypie, lekarz może zalecić stosowanie Tamiflu.

Stosowanie leku Tamiflu z jedzeniem i piciem

Lek Tamiflu należy połykać, popijając wodą. Tamiflu można przyjmować razem z pożywieniem lub bez pożywienia, chociaż zaleca się zażywanie tego leku razem z pokarmem, aby zmniejszyć ryzyko odczuwania nieprzyjemnych objawów (nudności lub wymiotów).

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK TAMIFLU

Lek Tamiflu należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Tamiflu należy zażyć jak tylko lek ten zostanie przepisany, ponieważ w ten sposób można spowolnić rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie.

Lek Tamiflu kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek leku Tamiflu nie wolno dzielić ani rozgryzać.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tamiflu, to:

Leczenie

➤ Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli:

Kapsułki 30 mg i 45 mg mogą być stosowane przez dzieci i młodzież zamiennie z kapsułkami 75 mg. W leczeniu grypy należy zażyć jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg jak najszybciej, po przepisaniu leku, a następnie należy przyjmować jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg dwa razy na dobę (zwykle wygodnie jest przyjmować jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg rano oraz jedną kapsułkę 30 mg i jedną kapsułkę 45 mg wieczorem przez pięć dni). Należy ukończyć 5-dniowe leczenie, nawet jeśli pacjent wcześniej poczuje się lepiej.

➤ Niemowlęta w wieku 1 roku i starsze i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: można zastosować Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej zamiast kapsułek.

Dzieci o masie ciała większej niż 40 kg, które są w stanie połknąć kapsułki mogą przyjąć lek Tamiflu kapsułki w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni.

Należy podać dziecku ilość kapsułek zgodną z zaleceniami lekarza.

Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu grypy u dzieci zależy od masy ciała dziecka (patrz tabela poniżej).

Dzieci w wieku 1 roku i starsze:

Masa ciała	Zalecana dawka na 5 dni (Leczenie)
Mniej niż lub równo 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
Więcej niż 15 kg ale mniej niż 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
Więcej niż 23 kg ale niej niż 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
Powyżej 40 kg	75 mg dwa razy na dobę (75 mg składa się z dawki 30 mg oraz dawki 45 mg)

➤ Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz poniżej tabela zlecanego dawkowania w zależności od masy ciała). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni (Leczenie)
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
0 do 1 miesiąca	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Zapobieganie

Tamiflu można stosować również aby zapobiec grypie po kontakcie z osobą zakażoną, jak np. członek rodziny.

➤ Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli:

Kapsułki 30 mg i 45 mg mogą być stosowane przez, dorosłych i młodzież zamiennie z kapsułkami 75 mg.

Lek Tamiflu należy zażywać jeden raz na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano ze śniadaniem.

➤ Niemowlęta w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: można zastosować Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej zamiast kapsułek.

Zazwyczaj stosowana dawka w zapobieganiu grypie u dzieci zależy od masy ciała dziecka (patrz tabela poniżej).

Dzieci w wieku 1 roku i starsze:

Masa ciała	Zalecana dawka na 10 dni (Zapobieganie)
Mniej niż lub równo 15 kg	30 mg raz na dobę
Więcej niż 15 kg ale mniej niż 23 kg	45 mg raz na dobę
Więcej niż 23 kg ale niej niż 40 kg	60 mg raz na dobę
Powyżej 40 kg	75 mg raz na dobę (75 mg składa się z dawki 30 mg oraz dawki 45 mg)

Lekarz zaleci odpowiedni okres przyjmowania Tamiflu, jeśli lek ten przepisany jest w celu zapobiegania grypie.

➤ **Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy:** Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni (Zapobieganie)
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
0 do 1 miesiąca	2 mg/kg mc. raz na dobę

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

Kiedy lek Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej jest niedostępny

Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej, można użyć produktu przygotowanego w aptece z kapsułek Tamiflu (patrz informacje dla pracowników medycznych i personelu służby zdrowia zamieszczone na końcu ulotki dla pacjenta). Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać dawki produktu Tamiflu w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich 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. Mieszaninę należy połknąć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie obejmuje dodatkowe czynności.

➤ **Dzieci w wieku 1 roku i starsze: Przygotowanie dawek 45 mg Tamiflu z kapsułek 45 mg**

Aby przygotować dawki Tamiflu dla pacjentów, którzy nie mogą połykać kapsułek należy postępować zgodnie z poniższymi krokami by wymieszać proszek z kapsułek Tamiflu z pokarmem

Kapsułka Tamiflu	
Jedna kapsułka 45 mg	

Będzie potrzebne:

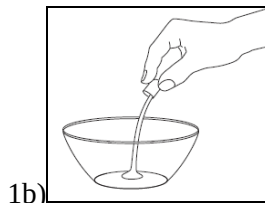
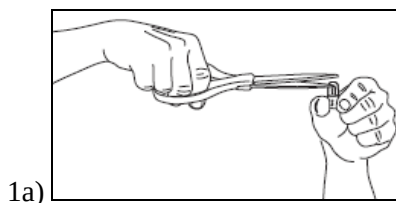
1. **Jedna** kapsułka 45 mg Tamiflu,
2. Para nożyczek
3. Jedna mała miseczka dla każdego pacjenta (używać osobnych miseczek dla każdego pacjenta)
4. Jedna łyżeczka do herbaty
5. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.)
 - Syrop czekoladowy;
 - Syrop wiśniowy; lub
 - Polewy do deserów, np. sos karmelowy lub nugatowy.

(Uwaga: Do sporządzania dawek 45 mg należy używać wyłącznie kapsułek 45 mg. Nie wolno sporządzać dawki 30 mg lub 75 mg przy użyciu zawartości z kapsułek 45 mg.)

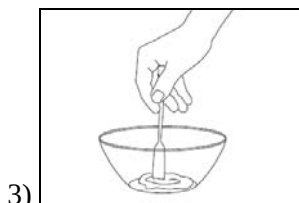
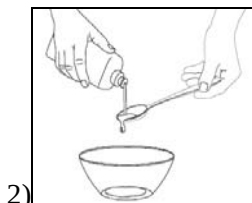
Jak przygotować 45 mg dawkę z kapsułek 45 mg

Poniższe instrukcje pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć **jedną** kapsułkę 45 mg Tamiflu nad miseczką. Aby otworzyć kapsułkę, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rys. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) w celu zamaskowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu (rysunek 2).
3. Dokładnie wymieszać (rysunek 3).



4. Podać całą zawartość miseczki pacjentowi.
5. Jeśli w miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.
6. Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

➤ Dzieci młodsze niż 1 rok: Przygotowanie dawek Tamiflu z kapsułek 45 mg

Dzieci o masie 10 kg lub mniejszej potrzebują dawki Tamiflu wynoszącej 30 mg lub mniej. Aby przygotować dawki Tamiflu dla tych dzieci, należy otworzyć kapsułkę Tamiflu i przygotować miksturę proszku i wody. Z tej mikstury należy pobrać odpowiednią ilość a w celu poprawienia smaku można ją zmieszać ze słodkim pokarmem przed podaniem. Należy postępować zgodnie z szczegółowymi instrukcjami opisanymi poniżej.

Będzie potrzebne:

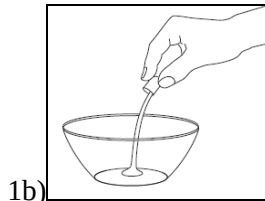
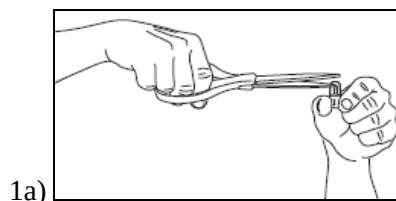
1. **Jedna** kapsułka 45 mg Tamiflu
2. Para nożyczek
3. Dwie małe miseczki dla każdego dziecka (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
4. Dwie doustne strzykawki dozujące
 - jedna strzykawka odpowiednia do pobrania co najmniej 4,5 ml wody (strzykawka o pojemności 5 ml)
 - jedna strzykawka o zalecanej dla mikstury Tamiflu objętości z podziałką 0,1 ml (jedna dziesiąta mililitra) (patrz tabela przy kroku 3 poniżej)
5. Jedna łyżeczka do herbaty
6. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.);

- Syrop czekoladowy;
- Syrop wiśniowy; lub
- Polewy do deserów, jak sos karmelowy lub nugatowy

Jak przygotować dawki Tamiflu dla dzieci młodszych niż 1 rok z kapsułek 45 mg

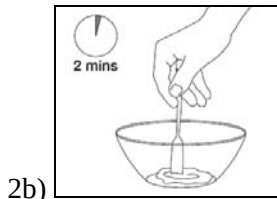
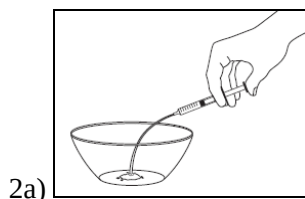
Instrukcje te pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć **JEDNĄ** kapsułkę 45 mg Tamiflu nad pierwszą miseczką. Aby otworzyć kapsułkę, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rys. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Postępować zgodnie z poniższym schematem. Użyć 5 ml strzykawki do odmierzenia 4,5 ml wody i dodać ją do proszku w miseczce (rysunek 2a). Mieszać przez około 2 minuty (rysunek 2b).

Kapsułka Tamiflu	Ilość wody, jaką należy dodać
JEDNA kapsułka 45 mg 	4,5 ml (cztery i pół mililitra)



(Uwaga: Część proszku z kapsułki może nie ulec rozpuszczeniu. Nie należy się niepokoić, ponieważ nierozpuszczone substancje są składnikami nieczynnymi.)

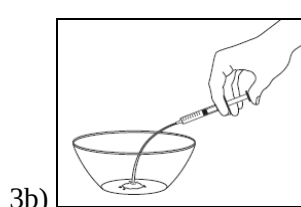
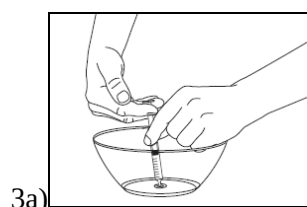
3. Postępować zgodnie z tabelą, poniżej, by znaleźć odpowiednią dawkę mikstury Tamiflu. Należy skorzystać z Tabeli 3a z dawkowaniem u dzieci w wieku pomiędzy pierwszym a 12 miesiącem życia. Należy skorzystać z Tabeli 3b, z dawkowaniem u dzieci w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia.

Tabela 3a Dawkowanie Tamiflu u dzieci w wieku pomiędzy 1. a 12. miesiącem życia:

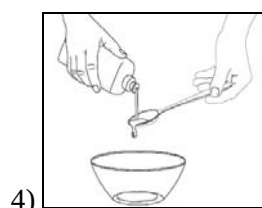
Masa ciała	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą, jaką należy nabrać do strzykawki	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (lub 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (lub 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (lub 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (lub 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (lub 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
powyżej 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (lub 5 ml)

Tabela 3b Dawkowanie Tamiflu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca:

Masa ciała	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą, jaką należy nabrać do strzykawki	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (lub 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (lub 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (lub 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (lub 2 ml)



4. Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) do drugiej miseczki. To zneutralizuje gorzki smak mikstury Tamiflu (rysunek 4).
5. Dobrze wymieszać słodki pokarm z miksturą Tamiflu (rysunek 5).



6. Podać dziecku całą zawartość drugiej miseczki (słodki pokarm z miksturą Tamiflu).
7. Jeśli w drugiej miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.
8. Podać dziecku coś do picia.
9. Wyrzucić całą nieużytą miksturę Tamiflu, jaka pozostała w pierwszej miseczce.
10. Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

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 przerwanie przyjmowania Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Tamiflu może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęściej 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.

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000*) przypadki drgawek i majaczenia (w tym przypadki zmian świadomości, zmieszania, anormalnego zachowania, omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów), które były przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Podobne incydenty neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na gripę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

Dorośli i młodzież (dzieci w wieku 13 lat i starsze)

Bardzo częste działania niepożądane (*mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*):

- Ból głowy
- Nudności

Częste działania niepożądane (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100*):

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Biegunka
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Zapalenie wątroby
- Choroby grypopodobne
- Ból
- Trudności ze spaniem
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmęczenie
- Wymioty

Niezbyt częste działania niepożądane (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000*):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne

Rzadkie działania niepożądane (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000*):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Dzieci (w wieku od 1 do 12 lat)

Bardzo częste działania niepożądane (*mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*):

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zaostrzenie wcześniej istniejącej astmy
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie spojówek
- Biegunka
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Gorączka
- Ból głowy
- Zapalenie płuc
- Zapalenie skóry
- Nudności
- Krwawienie z nosa
- Reakcje skórne
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Obrzęk węzłów chłonnych

Rzadkie działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Niemowlęta (w wieku od 6 do 12 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych). Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Niemowlęta (w wieku od 0 do 6 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 1 do 6 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy i dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych), z wyjątkiem małopłytkowości (zmniejszona liczba płytek krwi). Nie ma danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca. Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Jeśli pacjent lub jego dziecko, zwykle wymiotuje podczas choroby, należy poinformować o tym lekarza. Należy również poinformować lekarza, jeśli objawy grypy nasilą się lub nadal utrzymuje się gorączka.

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

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TAMIFLU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tamiflu po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tamiflu

- Substancją czynną leku jest fosforan oseltamiwiru (45 mg oseltamiwiru w każdej twardej kapsułce).
- Ponadto lek zawiera:
zawartość kapsułek: skrobia wstępnie żelowana, talk, powidon, kroscarmeloza 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

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

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przedstawione poniżej są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego i pracowników służby zdrowia:

Jeśli produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowania zawiesiny doustnej nie jest dostępny na rynku, pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki produktu Tamiflu przygotowanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zalecany jest produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu.

Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 4.2 ChPL dla produktu Tamiflu, kapsułki.

Należy zapewnić strzykawkę 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. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych strzykawek w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mikstury Tamiflu z wodą. W celu odmierzenia 4,5 ml wody należy użyć 5 ml strzykawki.

Należy sprawdzić poniżej odpowiednią pojemność strzykawki jakiej należy użyć by pobrać właściwą ilość mikstury Tamiflu.

Dla dzieci w wieku pomiędzy pierwszym a 12 miesiącem życia:

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą,	Objętość strzykawki jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
10 mg	1,00 ml	2 ml (lub 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (lub 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (lub 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (lub 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (lub 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (lub 5 ml)

Dla dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca:

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą,	Objętość strzykawki jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
6 mg	0,60 ml	1 ml (lub 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (lub 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (lub 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (lub 2 ml)

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tamiflu 75 mg kapsułki twarde oseltamiwir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TAMIFLU I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

- Preparat Tamiflu został przepisany w celu leczenia grypy lub zapobiegania tej chorobie.
- Tamiflu należy do grupy leków zwanych „inhibitorami neuraminidazy”. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie, a także pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.
- Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem grypy. Oznaki i objawy grypy obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i często skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez infekcje inne niż grypa. Prawdziwe zakażenie grypą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (epidemii) w okresie, kiedy wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy takie najczęściej są wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TAMIFLU

Kiedy nie przyjmować leku Tamiflu

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na oseltamiwir lub którykolwiek z pozostałych składników.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tamiflu

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza o:

- uczuleniu na inne leki
- problemach z nerkami

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Tamiflu można przyjmować razem z lekami stosowanymi w celu zmniejszenia gorączki (temperatury ciała). Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku.

Czy zachodzą jakieś interakcje ze szczepieniem przeciw grypie?

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Tamiflu nie zmienia skuteczności tego szczepienia. Nawet jeśli pacjent został zaszczepiony przeciw grypie, lekarz może zalecić stosowanie Tamiflu.

Stosowanie leku Tamiflu z jedzeniem i piciem

Lek Tamiflu należy połykać popijając wodą. Tamiflu można przyjmować razem z pożywieniem lub bez pożywienia, chociaż zaleca się zażywanie tego leku razem z pokarmem, aby zmniejszyć ryzyko odczuwania nieprzyjemnych objawów (nudności lub wymiotów).

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. 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.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK TAMIFLU

Lek Tamiflu należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Tamiflu należy zażyć jak tylko lek ten zostanie przepisany, ponieważ w ten sposób można spowolnić rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie.

Lek Tamiflu kapsułki należy popijać wodą. Kapsułek leku Tamiflu nie wolno dzielić ani rozgryzać.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tamiflu, to:

Leczenie

➤ Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli: W leczeniu grypy należy zażyć jedną kapsułkę jak najszybciej, po przepisaniu leku, a następnie należy przyjmować jedną kapsułkę dwa razy na dobę (zwykle wygodnie jest przyjmować jedną kapsułkę rano i jedną wieczorem) przez pięć dni. Należy ukończyć 5-dniowe leczenie, nawet jeśli pacjent wcześniej poczuje się lepiej.

Kapsułki 30 mg i 45 mg można zastosować u dorosłych i młodzieży zamiennie z kapsułkami 75 mg.

➤ Niemowlęta w wieku 1 roku i starsze i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: można zastosować Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej lub w postaci kapsułek 30 mg i 45 mg.

Dzieci o masie ciała większej niż 40 kg, które są w stanie połknąć kapsułki mogą przyjąć lek Tamiflu kapsułki 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni.

➤ Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Dla niemowląt w wieku poniżej 2 lat dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne i dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Do modeli farmakokinetycznych użyto tych danych oraz dodatkowo danych pochodzących z badań przeprowadzonych u osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku. Wyniki tych badań wskazują, że podawanie dawki 3 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom w wieku od 3 do 12 miesięcy oraz 2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę niemowlętom wieku pomiędzy 1 a 3 miesiącem powoduje ekspozycję porównywalną z tą, jaka była klinicznie skuteczna u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz poniżej tabela zlecanego dawkowania w zależności od masy ciała). Nie ma aktualnych danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca.

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 5 dni (Leczenie)
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. dwa razy na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę
0 do 1 miesiąca	2 mg/kg mc. dwa razy na dobę

Decyzja o podaniu leku Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z leczenia do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Zapobieganie

Tamiflu można stosować również aby zapobiec grypie po kontakcie z osobą zakażoną, jak np. członek rodziny.

➤ Młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli: aby zapobiec grypie po kontakcie z osobą zakażoną, jak np. członek rodziny, lek Tamiflu należy zażywać jeden raz na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano ze śniadaniem.

➤ Niemowlęta w wieku powyżej 1 roku i dzieci w wieku od 2 do 12 lat: można zastosować Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej lub w postaci kapsułek 30 mg i 45 mg.

Dzieci o masie ciała większej niż 40 kg, które są w stanie połknąć kapsułki mogą przyjąć lek Tamiflu kapsułki 75 mg raz na dobę przez 10 dni.

Lekarz zaleci odpowiedni okres przyjmowania Tamiflu, jeśli lek ten przepisany jest w celu zapobiegania grypie.

➤ Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy: Podczas pandemii grypy zalecaną dawką w zapobieganiu grypie u niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy jest połowa dobowej dawki leczniczej. Dawkowanie to jest określone na podstawie badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku powyżej 1 roku i dorosłych, które wykazują, że dawka profilaktyczna odpowiadająca połowie dobowej dawki leczniczej jest klinicznie skuteczna do zapobiegania grypie. U niemowląt w wieku poniżej 1 roku zaleca się następujące dawkowanie zależne od masy ciała:

Wiek	Zalecane dawkowanie przez 10 dni (Zapobieganie)
> 3 miesięcy do 12 miesięcy	3 mg/kg mc. raz na dobę
> 1 miesiąca do 3 miesięcy	2,5 mg/kg mc. raz na dobę
0 do 1 miesiąca	2 mg/kg mc. raz na dobę

Decyzja o podaniu produktu Tamiflu niemowlętom w wieku poniżej 1 roku powinna być podjęta po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku potencjalnych korzyści wynikających z profilaktyki do potencjalnego ryzyka dla niemowlęcia.

Kiedy lek Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej jest niedostępny

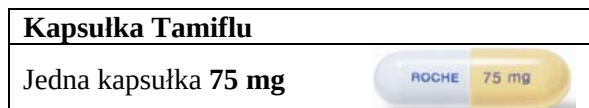
Jeśli nie jest dostępny na rynku produkt Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej, można użyć produktu przygotowanego w aptece z kapsułek Tamiflu (patrz informacje dla pracowników medycznych i personelu służby zdrowia zamieszczone na końcu ulotki dla pacjenta). Jeśli produkt przygotowywany w aptece także nie jest dostępny, można przygotowywać dawki produktu Tamiflu w domu. Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zalecany jest produkt przygotowany w aptece.

Jeśli dostępne są kapsułki w odpowiednich 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. Mieszaninę należy połknąć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli dostępne są jedynie kapsułki 75 mg, a potrzebne są dawki 30 mg lub 45 mg, to przygotowanie obejmuje dodatkowe czynności.

➤ **Dorośli, młodzież oraz dzieci w wieku powyżej 1 roku ważące ponad 40 kg: Przygotowywanie dawek 75 mg Tamiflu z kapsulek 75 mg**

Aby przygotować dawki Tamiflu dla pacjentów, którzy nie mogą połykać kapsulek należy postępować zgodnie z poniższymi krokami by wymieszać proszek z kapsulek Tamiflu z pokarmem.



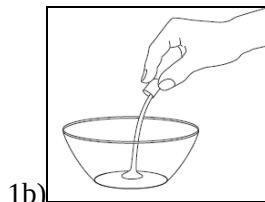
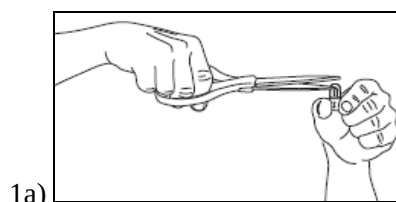
Będzie potrzebne:

1. **Jedna** kapsułka 75 mg Tamiflu
2. Para nożyczek
3. Jedna mała miseczka dla każdego pacjenta (używać osobnej miseczki dla każdego pacjenta)
4. Jedna łyżeczka do herbaty
5. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.);
 - Syrop czekoladowy;
 - Syrop wiśniowy; lub
 - Polewy do deserów, jak sos karmelowy lub nugatowy

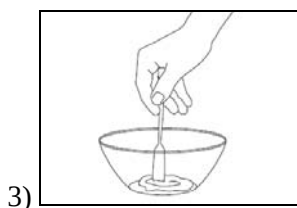
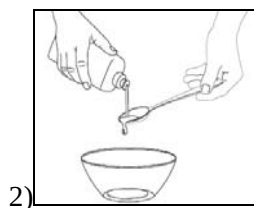
Jak przygotować 75 mg dawkę z kapsulek 75 mg

Instrukcje te pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć **jedną** kapsułkę 75 mg Tamiflu nad miseczką. Aby otworzyć kapsułkę, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rys. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) do miseczki, aby zneutralizować gorzki smak proszku Tamiflu (rysunek 2).
3. Dokładnie wymieszać (rysunek 3).



4. Podać całą zawartość miseczki pacjentowi
5. Jeśli w miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.

6 Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

➤ **Dzieci w wieku powyżej 1 roku ważące mniej niż 40 kg: Przygotowywanie dawek Tamiflu z kapsułek 75 mg**

Pacjenci o masie mniejszej niż 40 kg potrzebują dawki Tamiflu wynoszącej mniej niż 75 mg. Aby przygotować dawkę Tamiflu dla tych pacjentów, należy otworzyć kapsułkę Tamiflu i przygotować miksturę z proszku i wody. Z tej mikstury należy pobrać odpowiednią ilość a w celu poprawienia smaku można ją zmieszać ze słodkim pokarmem przed podaniem. Należy postępować zgodnie z szczegółowymi instrukcjami jak opisano poniżej.

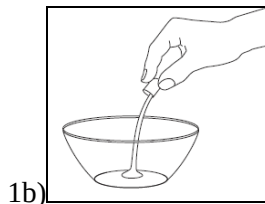
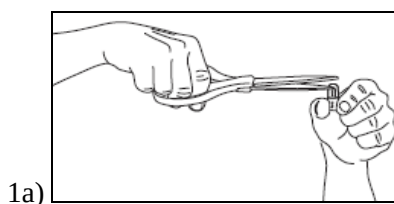
Będzie potrzebne:

1. **Jedna** kapsułka 75 mg Tamiflu
2. Para nożyczek
3. Dwie małe miseczki dla każdego pacjenta (używać osobnej pary miseczek dla każdego pacjenta)
4. Dwie doustne strzykawki dozujące
 - jedna strzykawka odpowiednia do pobrania co najmniej 5 ml wody (strzykawka o pojemności 5 ml lub 10 ml)
 - jedna strzykawka o zalecanej dla mikstury Tamiflu objętości z podziałką 0,1 ml (jedna dziesiąta mililitra) (patrz tabela przy kroku 3 poniżej)
5. Jedna łyżeczka do herbaty
6. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.);
 - Syrop czekoladowy;
 - Syrop wiśniowy; lub
 - Polewy do deserów, jak sos karmelowy lub nugatowy.

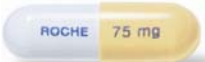
Jak przygotować dawki Tamiflu dla dzieci w wieku powyżej 1 roku ważących mniej niż 40 kg z kapsułek 75 mg

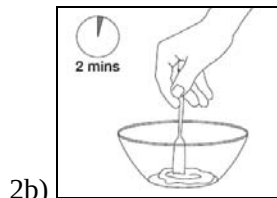
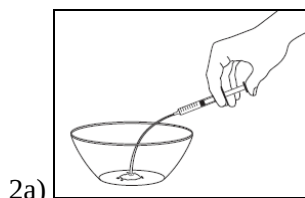
Instrukcje te pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć **JEDNĄ** kapsułkę 75 mg Tamiflu nad pierwszą miseczką. Aby otworzyć kapsułkę, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rys. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Postępować zgodnie z poniższym schematem. Użyć strzykawki 5 ml (lub 10 ml) do odmierzenia 5 ml wody i dodać ją do proszku w miseczce (rysunek 2a). Mieszać przez około 2 minuty (rysunek 2b).

Kapsułka Tamiflu		Ilość wody, jaką należy odmierzyć
JEDNA kapsułka 75 mg		5 ml (pięć mililitrów)



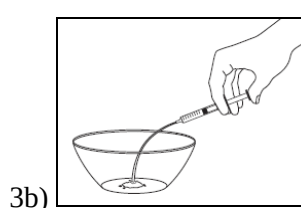
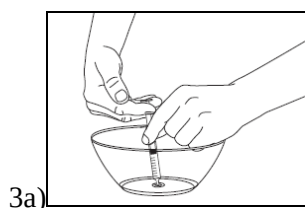
(Uwaga: Część proszku z kapsułki może nie ulec rozpuszczeniu. Nie należy się niepokoić, ponieważ nierozpuszczone substancje są składnikami nieczynnymi.)

3. Następnie, należy nabrać odpowiednią objętość mikstury Tamiflu z pierwszej miseczki i delikatnie wycisnąć ją do drugiej miseczki.

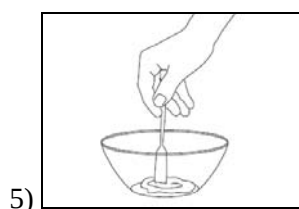
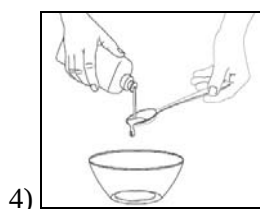
W tym celu należy ustalić, jaką objętość mikstury Tamiflu trzeba nabrać do strzykawki o odpowiedniej pojemności. Jeśli znana jest masa pacjenta, należy odnaleźć ją po lewej stronie tabeli poniżej. Następnie, sprawdzić w prawej kolumnie tabeli właściwą objętość mikstury Tamiflu, jaką należy nabrać do strzykawki o odpowiedniej pojemności.

Masa	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury Tamiflu	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
Do 15 kg	30 mg	2 ml	3 ml
15 kg do 23 kg	45 mg	3 ml	3 ml (lub 5 ml)
23 kg do 40 kg	60 mg	4 ml	5 ml

Pobraną do strzykawki o odpowiedniej pojemności właściwą objętość mikstury Tamiflu (rysunek 3a) należy delikatnie wycisnąć do drugiej miseczki (rysunek 3b).



4. Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) do drugiej miseczki, aby zneutralizować gorzki smak mikstury Tamiflu (rysunek 4).
5. Dobrze wymieszać słodki pokarm z miksturą Tamiflu (rysunek 5).



6. Podać pacjentowi całą zawartość drugiej miseczki (słodki pokarm z miksturą Tamiflu).
7. Jeśli w drugiej miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.
8. Podać pacjentowi coś do picia.
9. Wyrzucić całą niez użytą miksturę Tamiflu, jaka pozostała w pierwszej miseczce.
10. Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

➤ **Niemowlęta młodsze niż 1 rok: Przygotowanie dawek Tamiflu z kapsułek 75 mg**

Dzieci o masie 10 kg lub mniejszej potrzebują dawki Tamiflu wynoszącej 30 mg lub mniej. Aby przygotować dawki Tamiflu dla tych dzieci, należy otworzyć kapsułkę Tamiflu i przygotować miksturę proszku i wody. Z tej mikstury należy pobrać odpowiednią ilość a w celu poprawienia smaku można ją zmieszać ze słodkim pokarmem przed podaniem. Należy postępować zgodnie z szczegółowymi instrukcjami jak opisano poniżej.

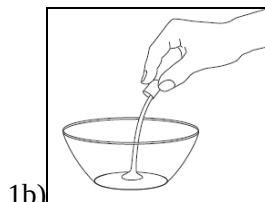
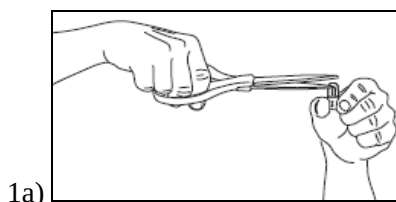
Będzie potrzebne:

1. **Jedna** kapsułka 75 mg Tamiflu
2. Para nożyczek
3. Dwie małe miseczki dla każdego dziecka (używać osobnej pary miseczek dla każdego dziecka)
4. Dwie doustne strzykawki dozujące
 - jedna strzykawka odpowiednia do pobrania co najmniej 7,5 ml wody (strzykawka o pojemności 10 ml)
 - jedna strzykawka o zalecanej dla mikstury Tamiflu objętości z podziałką 0,1 ml (jedna dziesiąta mililitra) (patrz tabela przy kroku 3 poniżej).
5. Jedna łyżeczka do herbaty
6. Jeden z poniższych pokarmów do zneutralizowania gorzkiego smaku proszku Tamiflu:
 - Woda z cukrem (jeśli będzie używana woda z cukrem, należy przygotować tę miksturę teraz w osobnej miseczce lub filiżance. Zmieszać łyżeczkę do herbaty wody i trzy czwarte [3/4] łyżeczki do herbaty cukru.);
 - Syrop czekoladowy;
 - Syrop wiśniowy; lub
 - Polewy do deserów, np. sos karmelowy lub nugatowy.

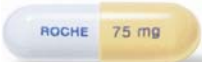
Jak przygotować dawki Tamiflu dla dzieci młodszych niż 1 rok z kapsułek 75 mg

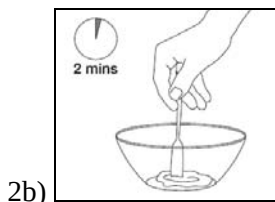
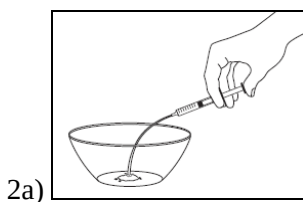
Instrukcje te pokazują jak należy przygotować **jedną** dawkę Tamiflu, którą należy natychmiast użyć.

1. Ostrożnie otworzyć **JEDNĄ** kapsułkę 75 mg Tamiflu nad pierwszą miseczką. Aby otworzyć kapsułkę, należy trzymać ją pionowo i odciąć zaokrąglony koniec nożyczkami (patrz rys. 1a, poniżej). Wsypać cały proszek do miseczki (rysunek 1b). Należy ostrożnie obchodzić się z proszkiem, ponieważ może być drażniący dla skóry i oczu.



2. Postępować zgodnie z poniższym schematem. Użyć 10 ml strzykawki do odmierzenia 7,5 ml wody i dodać ją do proszku w miseczce (rysunek 2a). Mieszać przez około 2 minuty (rysunek 2b).

Kapsułka Tamiflu	Ilość wody, jaką należy odmierzyć
JEDNA kapsułka 75 mg 	7,5 ml (siedem i pół mililitra)



(Uwaga: Część proszku z kapsułki może nie ulec rozpuszczeniu. Nie należy się niepokoić, ponieważ nierozpuszczone substancje są składnikami nieczynnymi.)

- Postępować zgodnie z tabelą, poniżej, by znaleźć odpowiednią dawkę mikstury Tamiflu. Należy skorzystać z Tabeli 3a z dawkowaniem u dzieci w wieku pomiędzy pierwszym a 12 miesiącem życia. Należy skorzystać z Tabeli 3b, z dawkowaniem u dzieci w wieku poniżej pierwszego miesiąca życia.

Znaleźć masę dziecka po lewej stronie tabeli, a następnie sprawdzić w kolumnie po prawej stronie tabeli ilość mikstury Tamiflu, jaką należy pobrać do strzykawki o odpowiedniej pojemności.

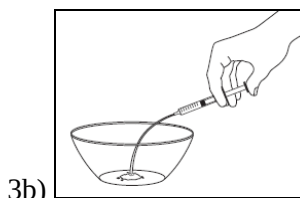
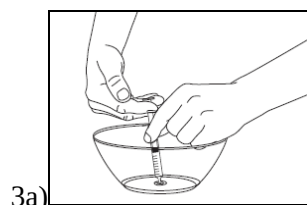
Nabrać właściwą objętość mikstury Tamiflu z pierwszej miseczki do strzykawki o odpowiedniej pojemności (rysunek 3a), a następnie delikatnie wycisnąć ją ze strzykawki do drugiej miseczki (rysunek 3b).

Tabela 3a Dawkowanie Tamiflu u dzieci w wieku pomiędzy 1. a 12. miesiącem życia:

Masa ciała	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą, jaką należy nabrać do strzykawki	Objętość strzykawki jaką należy użyć
4 kg	10 mg	1,00 ml	2 ml (lub 3 ml)
4,5 kg	11,25 mg	1,10 ml	2 ml (lub 3 ml)
5 kg	12,5 mg	1,30 ml	2 ml (lub 3 ml)
5,5 kg	13,75 mg	1,40 ml	2 ml (lub 3 ml)
6 kg	15 mg	1,50 ml	2 ml (lub 3 ml)
7 kg	21 mg	2,10 ml	3 ml
8 kg	24 mg	2,40 ml	3 ml
9 kg	27 mg	2,70 ml	3 ml
więcej niż 10 kg	30 mg	3,00 ml	3 ml (lub 5 ml)

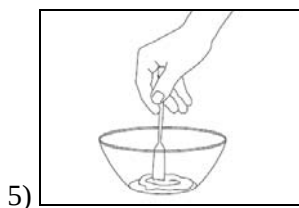
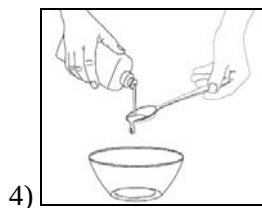
Tabela 3b Dawkowanie Tamiflu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca:

Masa ciała	Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą, jaką należy nabrać do strzykawki	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
3 kg	6 mg	0,60 ml	1 ml (lub 2 ml)
3,5 kg	7 mg	0,70 ml	1 ml (lub 2 ml)
4 kg	8 mg	0,80 ml	1 ml (lub 2 ml)
4,5 kg	9 mg	0,90 ml	1 ml (lub 2 ml)



- Dodać niewielką ilość słodkiego pokarmu (użyć nie więcej niż jedną łyżeczkę do herbaty) do drugiej miseczki. To zneutralizuje gorzki smak mikstury Tamiflu (rysunek 4).

5. Dobrze wymieszać słodki pokarm z miksturą proszku Tamiflu (rysunek 5)



6. Podać dziecku całą zawartość drugiej miseczki (słodki pokarm z miksturą Tamiflu).
7. Jeśli w drugiej miseczce pozostaną resztki mikstury, należy popłukać miseczkę niewielką ilością wody i podać pacjentowi do wypicia pozostałą miksturę.
8. Podać dziecku coś do picia.
9. Wyrzucić całą niez użytą miksturę Tamiflu, jaka pozostała w pierwszej miseczce
10. Powtórzyć powyższe czynności podczas każdego podawania leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

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 przerwanie przyjmowania Tamiflu nastąpi wcześniej, niż zalecił to lekarz, objawy grypy mogą powrócić.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Tamiflu może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęściej 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.

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000*) przypadki drgawek i majaczenia (w tym przypadki zmian świadomości, zmieszania, anormalnego zachowania, omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów), które były przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Podobne incydenty neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

Dorośli i młodzież (dzieci w wieku 13 lat i starsze)

Bardzo częste działania niepożądane (*mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*):

- Ból głowy

- Nudności

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Biegunka
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Zapalenie wątroby
- Choroby grypopodobne
- Ból
- Trudności ze spaniem
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmęczenie
- Wymioty

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Dzieci (w wieku od 1 do 12 lat)

Bardzo częste działania niepożądane (mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zaostrzenie wcześniej istniejącej astmy
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie spojówek
- Biegunka
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Gorączka
- Ból głowy
- Zapalenie płuc
- Zapalenie skóry
- Nudności
- Krwawienie z nosa
- Reakcje skórne
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Obrzęk węzłów chłonnych

Rzadkie działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Niemowlęta (w wieku od 6 do 12 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych). Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Niemowlęta (w wieku od 0 do 6 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 1 do 6 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy i dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych), z wyjątkiem małopłytkowości (zmniejszona liczba płytek krwi). Nie ma danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca. Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Jeśli pacjent lub jego dziecko, zwykle wymiotuje podczas choroby, należy poinformować o tym lekarza. Należy również poinformować lekarza, jeśli objawy grypy nasiliły się lub nadal utrzymuje się gorączka.

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

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TAMIFLU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tamiflu po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tamiflu

- Substancją czynną leku jest fosforan oseltamiwiru (75 mg oseltamiwiru w każdej twardej kapsułce).
- Ponadto lek zawiera:
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 (indygotyna E132).

Jak wygląda lek Tamiflu i co zawiera opakowanie

Kapsułka twarda 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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 Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

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 zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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

Informacje przedstawione poniżej są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego i pracowników służby zdrowia:

Jeśli produkt Tamiflu w postaci proszku do przygotowywania zawiesiny doustnej nie jest dostępny na rynku pacjenci, którzy nie są w stanie połykać kapsułek mogą otrzymywać odpowiednie dawki leku Tamiflu przygotowywanego w aptece lub w domu.

Dla niemowląt w wieku poniżej 12 miesięcy zaleca się produkt przygotowany w aptece, a nie przygotowywany w domu.

Szczegółowe informacje o przygotowywaniu produktu w aptece zamieszczono w punkcie 4.2 ChPL dla 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. Przygotowując roztwór w domu należy użyć oddzielnych strzykawek w celu pobrania właściwej ilości wody oraz odmierzenia mikstury Tamiflu z wodą. W celu odmierzenia 5,0 ml lub 7,5 ml wody należy użyć 5 ml lub 10 ml strzykawek.

Należy sprawdzić poniżej odpowiednią pojemność strzykawki jakiej należy użyć by pobrać właściwą objętość mikstury Tamiflu.

Dzieci w wieku jednego roku i starsze ważące mniej niż 40 kg

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury Tamiflu	Objętość strzykawki jakiej należy użyć
30 mg	2 ml	3 ml
45 mg	3 ml	3 ml (lub 5 ml)
60 mg	4 ml	5 ml

Dla dzieci w wieku pomiędzy pierwszym a 12 miesiącem życia:

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą,	Objętość strzykawki jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
10 mg	1,00 ml	2 ml (lub 3 ml)
11,25 mg	1,10 ml	2 ml (lub 3 ml)
12,5 mg	1,30 ml	2 ml (lub 3 ml)
13,75 mg	1,40 ml	2 ml (lub 3 ml)
15 mg	1,50 ml	2 ml (lub 3 ml)
21 mg	2,10 ml	3 ml
24 mg	2,40 ml	3 ml
27 mg	2,70 ml	3 ml
30 mg	3,00 ml	3 ml (lub 5 ml)

Dla dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca:

Dawka Tamiflu	Objętość mikstury proszku Tamiflu z wodą,	Objętość strzykawki jakiej należy użyć (z podziałką 0,1 ml)
6 mg	0,60 ml	1 ml (lub 2 ml)
7 mg	0,70 ml	1 ml (lub 2 ml)
8 mg	0,80 ml	1 ml (lub 2 ml)
9 mg	0,90 ml	1 ml (lub 2 ml)

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tamiflu 12 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej oseltamiwir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TAMIFLU I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

- Lek Tamiflu został przepisany w celu leczenia grypy lub zapobiegania tej chorobie.
- Tamiflu 12 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, należy do grupy leków zwanych „inhibitorami neuraminidazy”. Leki te zapobiegają rozprzestrzenianiu się wirusa grypy w organizmie, a także pomagają złagodzić objawy lub zapobiec ich wystąpieniu w przypadku zakażenia wirusem grypy.
- Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem grypy. Oznaki i objawy grypy obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (powyżej 37,8°C), kaszel, wysięk lub niedrożność nosa, bóle głowy, bóle mięśniowe i często skrajne zmęczenie. Takie objawy mogą być również spowodowane przez infekcje inne niż grypa. Prawdziwe zakażenie grypą występuje wyłącznie podczas corocznych wybuchów choroby (epidemii) w okresie, kiedy wirus grypy rozprzestrzenia się w lokalnym środowisku. Poza okresami epidemii objawy takie najczęściej są wynikiem innych rodzajów zakażenia lub innej choroby.

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.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tamiflu

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza o:

- uczuleniu na inne leki
- problemach z nerkami.

W przypadku stwierdzonej nietolerancji pewnych cukrów należy zwrócić się do lekarza przed zażyciem leku.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Tamiflu można przyjmować razem z lekami stosowanymi w celu zmniejszenia gorączki (temperatury ciała). Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku.

Czy zachodzą jakieś interakcje ze szczepieniem przeciw grypie?

Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie. Tamiflu nie zmienia skuteczności tego szczepienia. Nawet, jeśli pacjent został zaszczepiony przeciw grypie, lekarz może zalecić stosowanie Tamiflu.

Stosowanie leku Tamiflu z jedzeniem i piciem

Lek Tamiflu zawieszina doustna można przyjmować razem z pożywieniem lub bez pożywienia, chociaż zaleca się zażywanie preparatu Tamiflu razem z pokarmem, aby zmniejszyć ryzyko odczuwania nieprzyjemnych objawów (nudności lub wymioty).

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. 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.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwania maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Tamiflu

Przed zastosowaniem leku Tamiflu należy poinformować lekarza o wrodzonej nietolerancji fruktozy. Lek zawiera sorbitol, który jest formą fruktozy.

Sorbitol może wywierać łagodne działanie przeczyszczające.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TAMIFLU

Lek Tamiflu należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zawsze należy używać strzykawki z oznaczeniami wskazującymi dawkę w mg, która została dołączona do opakowania produktu.

Lek Tamiflu należy zażyć jak tylko lek ten zostanie przepisany, ponieważ w ten sposób można spowolnić rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie.

➤ **Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy:** Ta postać nie jest odpowiednia do podawania niemowlętom w wieku poniżej 12 miesięcy.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tamiflu, to:

Jaką dawkę Tamiflu należy podawać niemowlętom w wieku 1 roku życia i starszym i dzieciom od 2 do 12 lat

<i>Leczenie</i>

Należy podać dziecku zalecaną przez lekarza ilość zawiesiny. Zawieszinę można stosować zamiennie z kapsułkami 30 mg i 45 mg.

Zazwyczaj u dzieci dawka w leczeniu grypy zależy od masy ciała dziecka (patrz poniższa tabela):

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 5 dni (Leczenie)
Mniejsza lub równa 15 kg	30 mg dwa razy na dobę
Ponad 15 kg do 23 kg	45 mg dwa razy na dobę
Ponad 23 kg do 40 kg	60 mg dwa razy na dobę
Ponad 40 kg	75 mg dwa razy na dobę (75 mg można uzyskać podając dawkę 30 mg plus dawkę 45 mg)

➤ Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Tej postaci nie należy podawać niemowlętom poniżej 12 miesiąca życia.

Zapobieganie

Tamiflu można również stosować, aby zapobiec grypie po kontakcie z osobą zakażoną, jak np. członek rodziny.

Zawiesinę można stosować zamiennie z kapsułkami 30 mg i 45 mg.

Tamiflu należy zażywać jeden raz na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano ze śniadaniem.

Zazwyczaj u dzieci dawka w zapobieganiu grypy zależy od masy ciała dziecka (patrz poniższa tabela):

Masa ciała	Zalecane dawkowanie przez 10 dni (Zapobieganie)
Mniejsza lub równa 15 kg	30 mg raz na dobę
Ponad 15 kg do 23 kg	45 mg raz na dobę
Ponad 23 kg do 40 kg	60 mg raz na dobę
Ponad 40 kg	75 mg raz na dobę (75 mg można uzyskać podając dawkę 30 mg plus dawkę 45 mg)

Dzieci o masie ciała większej niż 40 kg, które są w stanie połknąć kapsułki mogą przyjąć lek Tamiflu kapsułki w dawce 75 mg raz na dobę przez 10 dni.

Lekarz zaleci odpowiedni okres przyjmowania Tamiflu, jeśli lek ten przepisany jest w celu zapobiegania grypie.

➤ Niemowlęta w wieku poniżej 12 miesięcy: Tej postaci nie należy podawać niemowlętom poniżej 12 miesiąca życia.

Jaką dawkę Tamiflu powinna przyjmować młodzież (w wieku od 13 do 17 lat) i dorośli

Zawiesina może być stosowana u dorosłych i młodzieży zamiast kapsułek.

Zawiesinę można stosować zamiennie z kapsułkami 30 mg i 45 mg.

Leczenie

Zwykle lekarz zaleci 75 mg Tamiflu dwa razy na dobę przez 5 dni.

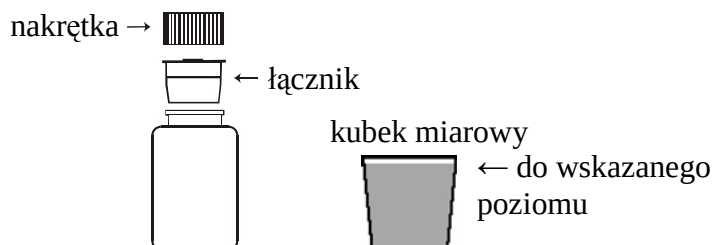
Zapobieganie

Zwykle lekarz zaleci 75 mg Tamiflu jeden raz na dobę przez 10 dni. Lekarz zaleci, przez jaki okres należy przyjmować Tamiflu.

Podanie jednej dawki 75 mg Tamiflu wymaga podania dwóch dawek zawiesiny: jednej dawki 30 mg i jednej dawki 45 mg.

a) JAK PRZYGOTOWAĆ ZAWIESINĘ DO STOSOWANIA DOUSTNEGO:

Pacjent, realizując receptę, może otrzymać już gotową zawiesinę leku Tamiflu przygotowaną przez farmaceutę. Jeśli jednak zawiesina nie została przygotowana, można z łatwością przygotować ją samemu. **Zawiesinę przygotowuje się tylko raz, na początku leczenia. Potem przed użyciem należy tylko dobrze wstrząsnąć zawiesinę i pobierać odpowiednią zaleconą dawkę.**



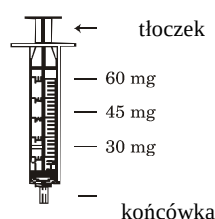
Rysunek 1

1. Postukać delikatnie kilka razy zamkniętą butelką, aby rozluźnić proszek.
2. Odmierzyć 52 ml wody, napełniając kubek miarowy do wskazanego poziomu (kubek miarowy jest wewnątrz opakowania). **Zawsze należy użyć 52 ml wody**, bez względu na to jaką dawkę leku zalecono przyjmować.
3. Dodać całą objętość 52 ml wody do butelki, ponownie zakręcić butelkę i dobrze wstrząsnąć zamkniętą butelkę przez 15 sekund.
4. Zdjąć nakrętkę i włożyć łącznik do szyjki butelki.
5. Zamknąć szczelnie butelkę nakrętką (na założonym łączniku). W ten sposób łącznik zostanie umieszczony na butelce we właściwej pozycji.

b) JAK ODMIERZYĆ I PODAĆ Dawkę ZAWIESINY DOUSTNEJ

Przed użyciem należy zawsze dobrze wstrząsnąć butelką zawierającą zawiesinę leku Tamiflu!
Zawsze należy używać strzykawki z dawkami wskazanymi w mg, która została dołączona do opakowania.

Doustny dozownik



Rysunek 2



Rysunek 3

W jaki sposób odmierzyć właściwą ilość zawiesiny:

1. Przed użyciem dobrze wstrząsnąć zamkniętą butelką.
2. Wziąć dozownik (patrz rys. 2) i wycisnąć tłoczek do końca, w kierunku końcówki dozownika. Aby odmierzyć właściwą dawkę, należy zawsze używać dozownika, który jest dołączony do opakowania leku.
3. Odkręcić nakrętkę z butelki z zawiesiną.
4. Włożyć końcówkę dozownika do łącznika nałożonego na butelkę.
5. Przekręcić cały zestaw (butelkę i dozownik) butelką do góry (patrz rys. 3).
6. Powoli odciągnąć tłoczek do kreski oznaczającej potrzebną dawkę.
7. Przekręcić cały zestaw dozownikiem do góry.
8. Powoli wyjąć dozownik z butelki.

9. Podać zawiesinę bezpośrednio do ust, naciskając tłoczek dozownika. Przełknąć lek. Po zażyciu leku można coś wypić lub zjeść.
10. Niezwłocznie po podaniu leku rozłożyć dozownik i wypłukać obie jego części pod bieżącą wodą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tamiflu

Należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Tamiflu może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęściej 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.

Podczas stosowania leku Tamiflu zgłaszano rzadkie (*mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000*) przypadki drgawek i majaczenia (w tym przypadki zmian świadomości, zmieszania, anormalnego zachowania, omamów, halucynacji, poruszenia, niepokoju, koszmarów), które były przyczyną samookaleczeń, czasami zakończonych zgonem. Powyższe zdarzenia, których wystąpienie i ustąpienie miało często charakter nagły, obserwowano przede wszystkim u dzieci i młodzieży. Podobne incydenty neuropsychiatryczne zaobserwowano również u chorych na grypę, którzy nie przyjmowali leku Tamiflu.

Dorośli i młodzież (dzieci w wieku 13 lat i starsze)

Bardzo częste działania niepożądane (mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Ból głowy
- Nudności

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zapalenie oskrzeli
- Wirus opryszczki
- Biegunka
- Zawroty głowy
- Gorączka
- Zapalenie wątroby
- Choroby grypopodobne
- Ból
- Trudności ze spaniem
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu

- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmęczenie
- Wymioty

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Reakcje skórne

Rzadkie działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Dzieci (w wieku od 1 do 12 lat)

Bardzo częste działania niepożądane (mogące się pojawić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Kaszel
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Wymioty

Częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 100):

- Zaostrzenie wcześniej istniejącej astmy
- Zapalenie oskrzeli
- Zapalenie spojówek
- Biegunka
- Zapalenie ucha i inne choroby uszu
- Gorączka
- Ból głowy
- Zapalenie płuc
- Zapalenie skóry
- Nudności
- Krwawienie z nosa
- Reakcje skórne
- Ból żołądka
- Uczucie pełności w nadbrzuszu
- Zakażenia górnych dróg oddechowych

Niezbyt częste działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 1000):

- Zaburzenia rytmu serca
- Łagodne do ciężkich zaburzenia czynności wątroby
- Obrzęk węzłów chłonnych

Rzadkie działania niepożądane (mogące się pojawić u 1 do 10 pacjentów na 10000):

- Reakcja alergiczna
- Krwawienia z przewodu pokarmowego
- Małopłytkowość (niska liczba płytek krwi)
- Zaburzenia widzenia

Niemowlęta (w wieku od 6 do 12 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych). Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Niemowlęta (w wieku od 0 do 6 miesięcy)

Odnotowane działania niepożądane Tamiflu podczas leczenia grypy u niemowląt w wieku od 1 do 6 miesięcy są porównywalne z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u niemowląt w wieku od 6 do 12 miesięcy i dzieci starszych (w wieku 1 roku i starszych), z wyjątkiem małopłytkowości (zmniejszona liczba płytek krwi). Nie ma danych dotyczących stosowania leku Tamiflu u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca. Należy zapoznać się z powyższymi informacjami.

Jeśli pacjent lub jego dziecko zazwyczaj wymiotuje podczas choroby, należy poinformować o tym lekarza. Należy również poinformować lekarza, jeśli objawy grypy nasila się lub nadal utrzymuje się gorączka.

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

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TAMIFLU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tamiflu proszek do sporządzania zawiesiny doustnej po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Proszek: Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Po sporządzeniu zawiesinę można przechowywać zarówno w temperaturze pokojowej (nie powyżej 25°C) przez 10 dni lub w lodówce (2°C - 8°C) przez 17 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. DODATKOWE INFORMACJE

Co zawiera lek Tamiflu

- Substancją czynną leku jest fosforan oseltamiwiru (12 mg/ml oseltamiwiru po sporządzeniu zawiesiny).
- Ponadto lek zawiera: sorbitol (E420), sodu diwodorocytrynian (E331[a]), guma ksantanowa (E415), sodu benzoatan (E211), sodu sacharynian (E954), tytanu dwutlenek (E171) i aromaty.

Jak wygląda lek Tamiflu i co zawiera opakowanie

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

Tamiflu 12 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny w butelkach zawierających 30 g proszku do zmieszania z 52 ml wody.

Opakowanie zawiera również 1 plastikowy kubek miarowy (52 ml), 1 plastikowy łącznik do butelki (który pomaga w nalaniu leku do dozownika) i 1 plastikowy dozownik doustny (aby podać właściwą ilość leku do ust). Na dozowniku są znaki, pokazujące 30 mg, 45 mg i 60 mg leku (Patrz rys. 1 i 2 powyżej).

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania, odmierzania i przyjmowania leku znajdują się w punkcie 3 „Jak stosować lek Tamiflu”.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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 Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

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