

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 75 mg kapsułki, twarde.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka twarda zawiera 98,5 mg fosforanu oseltamiwiru, co odpowiada 75 mg oseltamiwiru. Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy u dorosłych i dzieci w wieku jednego roku lub 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).

### Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u dorosłych i dzieci 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 dorosłych i dzieci w wieku jednego roku lub starszych.

### Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach, z uwzględnieniem zmienności epidemiologicznej i skutków choroby w różnych obszarach geograficznych i w różnych populacjach pacjentów.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki Tamiflu i zawiesina Tamiflu to postaci biorównoważne, dawkę 75 mg można podać albo w postaci jednej kapsułki 75 mg, albo podając jedną dawkę 30 mg i jedną dawkę 45 mg zawiesiny. Dorośli, młodzież i dzieci (>40 kg), którzy nie mogą połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności Tamiflu u dzieci poniżej 1 roku (patrz punkt 5.3).

## **Leczenie grypy**

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

Dla dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat lub starszej zalecana dawka doustna to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni.

Dla dzieci w wieku od roku lub starszych dostępne jest Tamiflu w formie zawiesiny doustnej. Dla dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, mogą być przepisywane kapsułki w dawce takiej jak dla dorosłych -75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni.

## **Zapobieganie grypie**

### Profilaktyka po ekspozycji na wirus

Dla dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat lub starszej: 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.

U dzieci o masie ciała > 40 kg, 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.

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 sześciu tygodni.

## **Specjalne grupy pacjentów**

### **Niewydolność wątroby**

U chorych z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej.

### **Niewydolność nerek**

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych z ciężką niewydolnością nerek. Zalecane dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

<b>Klirens kreatyniny</b>	<b>Zalecana dawka lecznicza</b>
>30 (ml/min)	75 mg dwa razy na dobę
>10 to ≤30 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobę lub 30 mg zawiesiny dwa razy na dobę
≤10 (ml/min)	Nie zaleca się
chorzy dializowani	Nie zaleca się

Zapobieganie grypie: U dorosłych z ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

<b>Klirens kreatyniny</b>	<b>Zalecana dawka profilaktyczna</b>
>30 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobę
>10 to ≤30 (ml/min)	75 mg co drugi dzień lub 30 mg zawiesiny jeden raz na dobę
≤10 (ml/min)	Nie zaleca się
chorzy dializowani	Nie zaleca się

### **Osoby w podeszłym wieku**

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

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na fosforan oseltamiwiru lub jakikolwiek inny składnik leku.

### 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 ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leczniczego i profilaktycznego stosowania oseltamiwiru u dzieci poniżej jednego roku (patrz punkt 5.3).

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.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania oseltamiwiru w celach leczniczych ani profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością.

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).

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.

#### ***Ciężka niewydolność nerek***

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności oseltamiwiru u dzieci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

### 4.5 Interakcje z innymi lekami 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 wydalane 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 ani lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia).

#### 4.6 Cięża i laktacja

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują żadnego bezpośrednio lub pośrednio szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy ani rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Oseltamiwiru nie należy stosować podczas ciąży, o ile potencjalne korzyści dla matki nie usprawiedliwiają potencjalnego zagrożenia dla płodu.

U karmiących samic szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Nie wiadomo, czy oseltamiwir lub jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka ludzkiego. Oseltamiwir może być stosowany podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki usprawiedliwiają potencjalne zagrożenie dla karmionego piersią niemowlęcia.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wykazano, by preparat Tamiflu wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Leczenie grypy u dorosłych i młodzieży: W badaniach III fazy leczenia grypy brało udział 2107 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty i bóle brzucha. Większość zgłoszonych przypadków obejmowała pojedyncze epizody dolegliwości występujące w pierwszym lub drugim dniu leczenia, które ustępowały samoistnie w ciągu 1-2 dni. W poniższej tabeli wymieniono wszystkie działania niepożądane, które zgłaszano często (to jest co najmniej u 1% leczonych, bez względu na przyczynę) u osób otrzymujących oseltamiwir w dawce 75 mg dwa razy na dobę.

Leczenie grypy u osób w podeszłym wieku: Profil bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku był podobny, jak u dorosłych poniżej 65 lat: nudności występowały rzadziej u osób w podeszłym wieku leczonych oseltamiwirem (6,7%), niż przyjmujących placebo (7,8%), natomiast częstość występowania wymiotów była wyższa u osób otrzymujących oseltamiwir (4,7%), niż placebo (3,1%).

Profil działań niepożądanych u młodzieży i osób z przewlekłymi schorzeniami serca i/lub układu oddechowego był pod względem jakościowym taki sam, jak u zdrowych młodych osób dorosłych.

Zapobieganie grypie: W badaniach dotyczących zapobiegania grypie, w których stosowano 75 mg preparatu jeden raz na dobę do 6 tygodni, następujące zdarzenia niepożądane były zgłaszane częściej przez osoby otrzymujące oseltamiwir w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (poza zdarzeniami wymienionymi w poniższej tabeli): bóle i poboiewania, wysięk z nosa, niestrawność oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku, otrzymujących oseltamiwir lub placebo, w porównaniu z populacją młodszą.

#### Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniach nad nabytą naturalnie grypą.

Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenia niepożądane	Leczenie		Zapobieganie	
		Placebo (N=1050)	Oseltamiwir 75 mg dwa razy na dobę (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamiwir 75 mg je den raz na dobę (N=1480)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Wymioty <sup>2</sup> Nudności <sup>1,2</sup> Biegunka	3,0 % 5,7 % 8,0 %	8,0 % 7,9 % 5,5 %	1,0 % 3,9 % 2,6 %	2,1 % 7,0 % 3,2 %

Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenia niepożądane	Leczenie		Zapobieganie	
		Placebo (N=1050)	Oseltamiwir 75 mg dwa razy na dobę (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamiwir 75 mg je den raz na dobę (N=1480)
	Ból brzucha	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Zakażenia i infekcje	Zapalenie oskrzeli	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Ostre zapalenie oskrzeli	1,0 %	1,0 %	-	-
	Kaszel	1,1%	0,9%	6,0%	5,6%
Zaburzenia ogólne	Zawroty głowy	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Zmęczenie	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Zaburzenia neurologiczne	Bóle głowy	1,5 %	1,6 %	1,5 %	20,1 %
	Bezsenność	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %
	Zawroty głowy	0,6%	0,9%	0,2%	0,3%

<sup>1</sup> Osoby, u których wystąpiły jedynie nudności; nie uwzględniono pacjentów, u których nudności występowały razem z wymiotami.

<sup>2</sup> Różnica między grupami otrzymującymi placebo i oseltamiwir była znamienna statystycznie.

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach III fazy nad oseltamiwirem podawanym w celu leczenia grypy wzięło udział 1032 dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat (w tym 695 dzieci bez innych schorzeń w wieku od roku do 12 lat i 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat). Łącznie 515 dzieci było leczonych oseltamiwirem w zawieszynie. Zdarzenia niepożądane, które występowały u ponad 1% dzieci otrzymujących oseltamiwir przedstawiono w poniższej tabeli. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były wymioty. Inne zdarzenia niepożądane, które występowały częściej u dzieci leczonych oseltamiwirem, obejmowały ból brzucha, krwawienie z nosa, dolegliwości ze strony uszu i zapalenie spojówek. Te objawy na ogół występowały jeden raz, ustępowały pomimo dalszego podawania oseltamiwiru i w przeważającej większości przypadków nie spowodowały przerwania leczenia.

**Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w badaniach dotyczących naturalnie nabytej grypy u dzieci.**

**Zdarzenia niepożądane występujące u ponad 1% pacjentów pediatrycznych.**

Zdarzenie niepożądane	Leczenie <sup>a</sup>		Leczenie <sup>b</sup>		Profilaktyka <sup>b</sup>	
	Placebo N=517	Oseltamiwir 2 mg/kg 2xdobę N=515	Oseltamiwir 30 do 75 mg <sup>c</sup> N=158	Oseltamiwir 30 do 75 mg <sup>c</sup> N=99		
Wymioty	48 (9,3%)	77 (15,0%)	31 (19,6%)	10 (10,1%)		
Biegunka	55 (10,6%)	49 (9,5%)	5 (3,2%)	1 (1,0%)		
Zapalenie ucha środkowego	58 (11,2%)	45 (8,7%)	2 (1,3%)	2 (2,0%)		
Ból brzucha	20 (3,9%)	24 (4,7%)	3 (1,9%)	3 (3,0%)		
Astma (również zaostrenie)	19 (3,7%)	18 (3,5%)	-	1 (1,0%)		
Nudności	22 (4,3%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)		
Krwawienie z nosa	13 (2,5%)	16 (3,1%)	2 (1,3%)	1 (1,0%)		
Zapalenie płuc	17 (3,3%)	10 (1,9%)	-	-		
Zaburzenia ucha	6 (1,2%)	9 (1,7%)	-	-		
Zapalenie zatok	13 (2,5%)	9 (1,7%)	-	-		
Zapalenie oskrzeli	11 (2,1%)	8 (1,6%)	3 (1,9%)	-		

Zapalenie spojówek	2	(0.4%)	5	(1.0%)	-	-
Zapalenie skóry	10	(1.9%)	5	(1.0%)	1	(0.6%)
Limfadenopatia	8	(1.5%)	5	(1.0%)	1	(0.6%)
Zaburzenia błony bębenkowej	6	(1.2%)	5	(1.0%)	-	-

<sup>a</sup> Dane zebrane z badań fazy III nad podawaniem oseltamiwiru w leczeniu grypy nabytej naturalnie.

<sup>b</sup> Badanie niekontrolowane porównujące leczenie (dawkowanie 2 razy na dobę przez 5 dni) z profilaktyką (dawkowanie 1 raz na dobę przez 10 dni).

<sup>c</sup> 30 do 75 mg = dawka zależna od wieku (patrz punkt 5.1).

Przedstawione zdarzenia niepożądane obejmują wszystkie zdarzenia zgłoszone w badaniach nad podawaniem oseltamiwiru w leczeniu występujące z częstością  $\geq 1\%$  w grupie otrzymującej oseltamiwir 2 mg/kg m.c. dwa razy na dobę.

Profil zdarzeń niepożądanych u dzieci z astmą pod względem jakościowym był podobny do profilu zdarzeń niepożądanych u dzieci bez schorzeń przewlekłych.

### *Zapobieganie grypie u dzieci*

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat uczestniczyły w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwie domowym, zarówno jako przypadki wskaźnikowe (n=134), jak i jako kontakty (n=222). Najczęściej występowały zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie wymioty. Zgłoszone zdarzenia niepożądane były podobne do obserwowanych wcześniej (patrz tabela powyżej).

Obserwacje z praktyki klinicznej: Następujące zdarzenia niepożądane zgłoszono podczas stosowania oseltamiwiru po wprowadzeniu preparatu na rynek: zapalenie skóry, wysypka, wyprysk, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości również reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne oraz bardzo rzadko ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy. Bardzo rzadko obserwowano zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobami przypominającymi grypę.

W trakcie leczenia preparatem Tamiflu zgłaszano występowanie drgawek i zaburzeń psychicznych takich jak przymglenie świadomości, zaburzenia zachowania, halucynacje i majaczenia (delirium). W rzadkich przypadkach majaczenia prowadziły do okaleczeń. Objawy te występowały głównie u dzieci i młodzieży. Drgawki i objawy psychiatryczne zgłaszano również u pacjentów chorujących na grypę nie otrzymujących preparatu Tamiflu.

## **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:** 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).

Ryzyko wystąpienia oporności na lek było szeroko badane podczas stosowania leku w leczeniu grypy w praktyce klinicznej. We wszystkich badaniach klinicznych nad naturalnie występującym zakażeniem grypą stwierdzono, że 0,32 % (4/1245) dorosłych i młodzieży i 4,1 % (19/464; zakres od 0-19% w poszczególnych badaniach) dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat jest okresowo nosicielami wirusa grypy A o obniżonej podatności neuraminidazy na karboksylan oseltamiwiru. Ryzyko wystąpienia oporności może być większe u małych dzieci, u dzieci z upośledzoną odpornością lub u tych, które otrzymywały subterapeutyczne dawki oseltamiwiru. Pacjenci będący nosicielami opornego wirusa zazwyczaj usuwali go i nie wykazywali pogorszenia stanu klinicznego. Donoszono o rzadkich przypadkach występowania, opornych na oseltamiwir szczepów wirusa, u pacjentów, u których stosowanie oseltamiwiru nie było potwierdzone. Wszystkie oporne genotypy są prawdopodobnie mniej zakaźne dla człowieka w porównaniu do szczepów dzikich. Dotychczas nie stwierdzono występowania oporności *in vitro* lub w badaniach klinicznych w przypadku grypy typu B.

### **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 nie zakażonych 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  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95 % przedział ufności 4,9 – 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95 % przedział ufności 4,0 – 4,4 dnia;  $p \leq 0,0001$ ).



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

#### Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka:

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

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

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 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 nie otrzymującej 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 nie otrzymującej 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 nie otrzymującej 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 nie otrzymującej 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 nie szczepionych 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).

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 wydzielenie 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 wydzielenie 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**

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.

### **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 nie działającą niekorzystnie (500 mg/kg/dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20% ekspozycja matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Nie wiadomo, czy oseltamiwir i jego aktywny metabolit wydzielają się do ludzkiego mleka, jednak 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. W dwutygodniowym badaniu na szczurzych oseskach pojedyncza dawka 1000 mg/kg mc. fosforanu oseltamiwiru u 7-dniowych zwierząt prowadziła do zgonu spowodowanego niezwykle wysoką ekspozycją na prolek. Jednakże po dawce 2000 mg/kg mc. u 14-dniowych osesków nie stwierdzono zgonów ani innych znaczących efektów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu 500 mg/kg mc./dobę od 7. do 21. dnia po porodzie. W badaniu pojedynczej dawki u 7-, 14- i 24-dniowych szczurów, podanie dawki 1000 mg/kg mc spowodowało uzyskanie stężenia proleku w mózgu odpowiednio 1500-, 650- i 2 krotnie wyższe, niż stężenie proleku stwierdzane w mózgu szczurów dorosłych (42-dniowych).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia wstępnie żelowana (pochodząca ze skrobi kukurydzianej), talk, poliwidon, kroskarmeloza sodowa oraz stearylofumaryn sodowy. Osłonka kapsułki zawiera żelatynę, żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172) i dwutlenek tytanu (E171). Barwnik, którym wykonano napisy, zawiera szelak, dwutlenek tytanu (E171) i FD oraz C Blue 2 (indygotynę, E132).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

5 lat

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

#### **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**

20 czerwca 2002

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tamiflu 12 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, zawierający 39,4 mg fosforanu oseltamiwiru na 1 g mieszaniny wypełniającej.

Gotowa zawiesina zawiera 12 mg oseltamiwiru w ml.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy u dorosłych i dzieci w wieku jednego roku lub 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).

### Zapobieganie grypie

- Zapobieganie po ekspozycji u dorosłych i dzieci 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 dorosłych i dzieci w wieku jednego roku lub starszych.

### Tamiflu nie zastępuje szczepienia przeciw grypie.

Stosowanie leków przeciwwirusowych do leczenia grypy i zapobiegania jej powinno się opierać na oficjalnych zaleceniach, z uwzględnieniem zmienności epidemiologicznej i skutków choroby w różnych obszarach geograficznych i w różnych populacjach pacjentów.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zawiesina Tamiflu i kapsułki Tamiflu to postaci biorównoważne, dawkę 75 mg można podać albo w postaci jednej kapsułki 75 mg, albo podając jedną dawkę 30 mg i jedną dawkę 45 mg zawiesiny. Dorośli, młodzież i dzieci (>40 kg), którzy nie mogą połykać kapsułek, mogą przyjmować odpowiednie dawki zawiesiny Tamiflu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności Tamiflu u dzieci poniżej 1 roku życia (patrz punkt 5.3).

## **Leczenie grypy**

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

Dla dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat lub starszej zalecana dawka doustna to 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni.

Dla dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat: Zalecane dawki doustnej zawiesiny Tamiflu przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej. Poniższe zalecenia dawkowania w zależności od masy ciała dotyczą dzieci w wieku jednego roku lub 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 lek należy używać wyłącznie tego dozownika.

## **Zapobieganie grypie**

### Profilaktyka po ekspozycji na wirus

Dla dorosłych i młodzieży w wieku 13 lat lub starszej: 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.

Dzieci o masie ciała > 40 kg, które są w stanie połknąć kapsułki, mogą również otrzymać profilaktyczne leczenie pod postacią kapsułek 75 mg 1 raz na dobę przez 10 dni, jako alternatywę do zalecanej dawki preparatu Tamiflu w zawieszynie.

Zalecane dawki preparatu Tamiflu w postaci zawiesiny doustnej w profilaktyce u dzieci w wieku 1 roku lub starszych:

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.

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

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 sześciu tygodni.

## **Specjalne grupy pacjentów**

### ***Niewydolność wątroby***

U chorych z niewydolnością wątroby nie jest konieczne zmniejszenie dawki leczniczej ani profilaktycznej.

### ***Niewydolność nerek***

Leczenie grypy: Zaleca się zmniejszenie dawki u dorosłych z ciężką niewydolnością nerek. Zalecane dawkowane przedstawiono w poniższej tabeli.

<b>Klirens kreatyniny</b>	<b>Zalecana dawka lecznicza</b>
>30 (ml/min)	75 mg dwa razy dobowo
>10 to ≤ 30 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobowo lub 30 mg zawiesiny dwa razy dziennie
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się
chorzy dializowani	Nie zaleca się

Zapobieganie grypie: U dorosłych z ciężką niewydolnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

<b>Klirens kreatyniny</b>	<b>Zalecana dawka profilaktyczna</b>
>30 (ml/min)	75 mg jeden raz na dobowo
>10 to ≤ 30 (ml/min)	75 mg co drugi dzień lub 30 mg zawiesiny jeden raz na dobowo
≤ 10 (ml/min)	Nie zaleca się
chorzy dializowani	Nie zaleca się

### ***Osoby w podeszłym wieku***

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na fosforan oseltamiwiru lub jakiegokolwiek inny składnik leku.

### **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 ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności leczniczego i profilaktycznego stosowania oseltamiwiru u dzieci poniżej jednego roku życia (patrz punkt 5.3).

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.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania oseltamiwiru w celach leczniczych ani profilaktycznych u osób z obniżoną odpornością.

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).

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.

### ***Ciężka niewydolność nerek***

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zalecana jest redukcja zarówno dawki leczniczej, jak i profilaktycznej. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności oseltamiwiru u dzieci z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2).



Tamiflu zawiera 26 g sorbitolu. Jedna dawka 45 mg oseltamiwiru podawana dwa razy dziennie dostarcza 2.6 mg sorbitolu. W przypadku osób z wrodzoną nietolerancją fruktozy przekracza to zalecane maksymalne dzienne spożycie sorbitolu.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami 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 wydzielenia 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 wydzielenie cewkowe w nerkach, jest mało prawdopodobne ze względu na znany margines bezpieczeństwa dla większości takich substancji, sposobu eliminacji aktywnego metabolitu (przesączanie kłębuszkowe i anionowe, wydzielenie kanalikowe) oraz pojemność tych dróg wydalania. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując oseltamiwir osobom przyjmującym jednocześnie wydalane 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 ani lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy (wodorotlenkami magnezu i glinu, węglanem wapnia).

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania oseltamiwiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują żadnego bezpośrednio lub pośrednio szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy ani rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Oseltamiwiru nie należy stosować podczas ciąży, o ile potencjalne korzyści dla matki nie usprawiedliwiają potencjalnego zagrożenia dla płodu.

U karmiących samic szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Nie wiadomo, czy oseltamiwir lub jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka ludzkiego. Oseltamiwir może być stosowany podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki usprawiedliwiają potencjalne zagrożenie dla karmionego piersią niemowlęcia.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie wykazano, by preparat Tamiflu wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

*Leczenie grypy u dorosłych i młodzieży:* W badaniach III fazy leczenia grypy brało udział 2107 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty i bóle brzucha. Większość zgłoszonych przypadków obejmowała pojedyncze epizody dolegliwości występujące w pierwszym lub drugim dniu leczenia, które ustępowały samoistnie w ciągu 1-2 dni. W poniższej tabeli wymieniono wszystkie działania niepożądane, które zgłaszano często (to jest co najmniej u 1% leczonych, bez względu na przyczynę) u osób otrzymujących oseltamiwir w dawce 75 mg dwa razy na dobę.

Leczenie grypy u osób w podeszłym wieku: Profil bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku był podobny, jak u dorosłych poniżej 65 lat: nudności występowały rzadziej u osób w podeszłym wieku leczonych oseltamiwirem (6,7%), niż przyjmujących placebo (7,8%), natomiast częstość występowania wymiotów była wyższa u osób otrzymujących oseltamiwir (4,7%), niż placebo (3,1%).

Profil działań niepożądanych u młodzieży i osób z przewlekłymi schorzeniami serca i/lub układu oddechowego był pod względem jakościowym taki sam, jak u zdrowych młodych osób dorosłych.

Zapobieganie grypie: W badaniach dotyczących zapobiegania grypie, w których stosowano 75 mg preparatu jeden raz na dobę do 6 tygodni, następujące zdarzenia niepożądane były zgłaszane częściej przez osoby otrzymujące oseltamiwir w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo (poza zdarzeniami wymienionymi w poniższej tabeli): bóle i poboiewania, wysięk z nosa, niestrawność oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w profilu bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku, otrzymujących oseltamiwir lub placebo, w porównaniu z populacją młodszą.

#### Najczęstsze zdarzenia niepożądane w badaniach nad nabytą naturalnie grypą.

Klasyfikacja układów narządowych	Zdarzenia niepożądane	Leczenie		Zapobieganie	
		Placebo (N=1050)	Oseltamiwir 75 mg dwa razy na dobę (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamiwir 75 mg jeden raz na dobę (N=1480)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Wymioty <sup>2</sup>	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Nudności <sup>1,2</sup>	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Biegunka	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Ból brzucha	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Zakażenia i infestacje	Zapalenie oskrzeli	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Ostre zapalenie oskrzeli	1,0 %	1,0 %	-	-
	Kaszel	1,1%	0,9%	6,0%	5,6%
Zaburzenia ogólne	Zawroty głowy	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Zmęczenie	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Zaburzenia neurologiczne	Bóle głowy	1,5 %	1,6 %	1,5 %	20,1 %
	Bezsenność	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %
	Zwroty głowy	0,6%	0,9%	0,2%	0,3%

<sup>1</sup> Osoby, u których wystąpiły jedynie nudności; nie uwzględniono pacjentów, u których nudności występowały razem z wymiotami.

<sup>2</sup> Różnica między grupami otrzymującymi placebo i oseltamiwir była znamienna statystycznie.

Leczenie grypy u dzieci: W badaniach III fazy nad oseltamiwirem podawanym w celu leczenia grypy wzięło udział 1032 dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat (w tym 695 dzieci bez innych schorzeń w wieku od roku do 12 lat i 334 dzieci chorych na astmę w wieku od 6 do 12 lat). Łącznie 515 dzieci było leczonych oseltamiwirem w zawieszynie. Zdarzenia niepożądane, które występowały u ponad 1% dzieci otrzymujących oseltamiwir przedstawiono w poniższej tabeli. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany były wymioty. Inne zdarzenia niepożądane, które występowały częściej u dzieci leczonych oseltamiwirem, obejmowały ból brzucha, krwawienie z nosa, dolegliwości ze strony uszu i zapalenie spojówek. Te objawy na ogół występowały jeden raz, ustępowały pomimo dalszego podawania oseltamiwiru i w przeważającej większości przypadków nie spowodowały przerwania leczenia.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące w badaniach dotyczących naturalnie nabytej grypy u dzieci.

**[Zdarzenia niepożądane występujące u ponad 1% pacjentów pediatrycznych]**

Zdarzenie niepożądane	Leczenie <sup>a</sup>		Leczenie <sup>b</sup>		Profilaktyka <sup>b</sup>	
	Placebo N=517	Oseltamiwir 2 mg/kg 2xdobę N=515	Oseltamiwir dawka jednostkowa <sup>c</sup> N=158	Oseltamiwir dawka jednostkowa <sup>c</sup> N=99		
Wymioty	48 (9.3%)	77 (15.0%)	31 (19.6%)	10 (10.1%)		
Biegunka	55 (10.6%)	49 (9.5%)	5 (3.2%)	1 (1.0%)		
Zapalenie ucha środkowego	58 (11.2%)	45 (8.7%)	2 (1.3%)	2 (2.0%)		
Ból brzucha	20 (3.9%)	24 (4.7%)	3 (1.9%)	3 (3.0%)		
Astma (również zaostrenie)	19 (3.7%)	18 (3.5%)	-	1 (1.0%)		
Nudności	22 (4.3%)	17 (3.3%)	10 (6.3%)	4 (4.0%)		
Krwawienie z nosa	13 (2.5%)	16 (3.1%)	2 (1.3%)	1 (1.0%)		
Zapalenie płuc	17 (3.3%)	10 (1.9%)	-	-		
Zaburzenia ucha	6 (1.2%)	9 (1.7%)	-	-		
Zapalenie zatok	13 (2.5%)	9 (1.7%)	-	-		
Zapalenie oskrzeli	11 (2.1%)	8 (1.6%)	3 (1.9%)	-		
Zapalenie spojówek	2 (0.4%)	5 (1.0%)	-	-		
Zapalenie skóry	10 (1.9%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	-		
Limfadenopatia	8 (1.5%)	5 (1.0%)	1 (0.6%)	-		
Zaburzenia błony bębenkowej	6 (1.2%)	5 (1.0%)	-	-		

<sup>a</sup> Dane zebrane z badań fazy III nad podawaniem oseltamiwiru w leczeniu grypy nabytej naturalnie.

<sup>b</sup> Badanie niekontrolowane porównujące leczenie (dawkowanie 2 razy na dobę przez 5) z profilaktyką (dawkowanie 1 raz na dobę przez 10 dni).

<sup>c</sup> dawka jednostkowa = dawka zależna od wieku (patrz punkt 5.1).

Przedstawione zdarzenia niepożądane obejmują wszystkie zdarzenia zgłoszone w badaniach nad podawaniem oseltamiwiru w leczeniu występujące z częstością  $\geq 1\%$  w grupie otrzymującej oseltamiwir 75 mg dwa razy na dobę.

Profil zdarzeń niepożądanych u dzieci z astmą pod względem jakościowym był podobny do profilu zdarzeń niepożądanych u dzieci bez schorzeń przewlekłych.

Zapobieganie grypie u dzieci

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat uczestniczyły w badaniu dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej w gospodarstwie domowym, zarówno jako przypadki wskaźnikowe (n=134), jak i jako kontakty (n=222). Najczęściej występowały zdarzenia ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie wymioty. Zgłoszone zdarzenia niepożądane były podobne do obserwowanych wcześniej (patrz tabela powyżej).

Obserwacje z praktyki klinicznej: Następujące zdarzenia niepożądane zgłoszono podczas stosowania oseltamiwiru po wprowadzeniu preparatu na rynek: zapalenie skóry, wysypka, wyprysk, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości w tym również reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne oraz bardzo rzadko ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy. Bardzo rzadko obserwowano zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w tym zapalenie wątroby i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z chorobami przypominającymi grypę.

W trakcie leczenia preparatem Tamiflu zgłaszano występowanie drgawek i zaburzeń psychicznych takich jak przymglenie świadomości, zaburzenia zachowania, halucynacje i majaczenia (delirium). W rzadkich przypadkach majaczenia prowadziły do okaleczeń. Objawy te występowały głównie u dzieci i młodzieży. Drgawki i objawy psychiatryczne zgłaszano również u pacjentów chorujących na grype nie otrzymujących preparatu Tamiflu.

#### 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 oseltamiwuru jest prekursorem aktywnego metabolitu (karboksylanu oseltamiwuru). 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 oseltamiwuru *in vitro* hamuje enzym neuraminidazy wirusa grypy typu A i B. Fosforan oseltamiwuru 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 oseltamiwuru wobec grypy A i B została poparta wynikami badań nad doświadczalnym narażeniem na zakażenie zdrowych ochotników.

Wartość IC<sub>50</sub> enzymu neuraminidazy dla oseltamiwuru 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 IC<sub>50</sub> dla grypy B, aż do średniej wartości 8,5 nM.

**Zmniejszona wrażliwość neuraminidazy wirusowej:** Brak jest 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).

Ryzyko wystąpienia oporności na lek było szeroko badane podczas stosowania leku w leczeniu grypy w praktyce klinicznej. We wszystkich badaniach klinicznych nad naturalnie występującym zakażeniem grypą stwierdzono, że 0,32 % (4/1245) dorosłych i młodzieży i 4,1 % (19/464; zakres od 0-19% w poszczególnych badaniach) dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat jest okresowo nosicielami wirusa grypy A o obniżonej podatności neuraminidazy na karboksylan oseltamiwuru. Ryzyko wystąpienia oporności może być większe u małych dzieci, u dzieci z upośledzoną odpornością lub u tych, które otrzymywały subterapeutyczne dawki oseltamiwuru. Pacjenci będący nosicielami opornego wirusa zazwyczaj usuwali go i nie wykazywali pogorszenia stanu klinicznego. Donoszono o rzadkich przypadkach występowania, opornych na oseltamiwir szczepów wirusa, u pacjentów, u których stosowanie oseltamiwuru nie było potwierdzone. Wszystkie oporne genotypy są prawdopodobnie mniej zakaźne dla człowieka porównaniu do szczepów dzikich. Dotychczas nie stwierdzono występowania oporności *in vitro* lub w badaniach klinicznych w przypadku grypy typu B.

## **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 nie zakażonych 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  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ , czemu towarzyszył przynajmniej jeden objaw ze strony układu oddechowego (kaszel, objawy ze strony nosa lub ból gardła) oraz co najmniej jeden objaw ogólny (ból mięśni, dreszcze/poty, uczucie osłabienia, zmęczenie lub ból głowy). W sumarycznej analizie wszystkich dorosłych i młodzieży (N = 2413) biorących udział w badaniu nad leczniczym stosowaniem oseltamiwiru w dawce 75 mg dwa razy na dobę przez 5 dni stwierdzono skrócenie średniego czasu trwania choroby o około jeden dzień z 5,2 dnia (95 % przedział ufności 4,9 – 5,5 dni) w grupie placebo do 4,2 dnia (95 % przedział ufności 4,0 – 4,4 dnia;  $p \leq 0,0001$ ).

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

### *Leczenie grypy w populacjach wysokiego ryzyka:*

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

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

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 nie otrzymującej 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 nie otrzymującej 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 nie otrzymującej 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 nie otrzymującej 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 nie szczepionych 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).

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 wydzielenie 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 wydzielenie 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***

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.

## **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 nie działającą niekorzystnie (500 mg/kg/dobę) u szczurów jest 480-krotny dla oseltamiwiru i 44-krotny dla jego aktywnego metabolitu. Ekspozycja płodu na lek u szczurów i królików wynosiła około 15 do 20% ekspozycja matki.

U karmiących szczurów oseltamiwir i jego aktywny metabolit są wydzielane do mleka. Nie wiadomo, czy oseltamiwir i jego aktywny metabolit wydzielają się do ludzkiego mleka, jednak 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. W dwutygodniowym badaniu na szczurzych oseskach pojedyncza dawka 1000 mg/kg mc. fosforanu oseltamiwiru u 7-dniowych zwierząt prowadziła do zgonu spowodowanego niezwykle wysoką ekspozycją na prolek. Jednakże po dawce 2000 mg/kg mc. u 14-dniowych osesków nie stwierdzono zgonów ani innych znaczących efektów. Nie obserwowano działań niepożądanych po podaniu 500 mg/kg mc./dobę od 7. do 21. dnia po porodzie. W badaniu pojedynczej dawki u 7-, 14- i 24-dniowych szczurów, podanie dawki 1000 mg/kg mc spowodowało uzyskanie stężenia proleku w mózgu odpowiednio 1500-, 650- i 2-krotnie wyższe, niż stężenie proleku stwierdzane w mózgu szczurów dorosłych (42-dniowych).



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE:**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol (E420), cytrynian sodu dwuwodorowy (E331(a)), guma ksantanowa (E415), benzoesan sodu (E211), sacharynian sodu (E954), dwutlenek tytanu (E171) oraz 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 trwałości**

2 lata

Po sporządzeniu zawiesina nie powinna być używana dłużej niż 10 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30° C.

Po sporządzeniu zawiesinę należy przechowywać w temperaturze 2° C - 8° C (w lodówce).

### **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 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

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

#### **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.

**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**

20 czerwca 2002

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

## **ANNEX 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**

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I UŻYCIA NAŁOŻONE NA PODMIOT ODPOWIEDZIALNY**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Opakowanie zewnętrzne (kartonik)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tamiflu 75 mg kapsułki, twarde  
Oseltamiwir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

Każda kapsułka do podawania doustnego zawiera 98,5 mg fosforanu oseltamiwiru, co odpowiada 75 mg oseltamiwiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 kapsulek

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**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 (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/222/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę załączoną do opakowania



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tamiflu 75 mg  
kapsułki  
Oseltamiwir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH LUB, JEŚLI NIE MA, NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Opakowanie zewnętrzne (kartonik)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tamiflu 12 mg/ml  
proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  
Oseltamiwir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)**

1 butelka z 30 g proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1,182 g fosforanu oseltamiwiru. Po przygotowaniu w 52 ml wody, zawartość oseltamiwuru wynosi 12 mg/ml.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także sorbitol i benzoosan 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 (DROGI) PODANIA**

Podanie doustne

**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

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C  
Po przygotowaniu zawiesinę przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)

**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 (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/222/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

**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**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C  
Po przygotowaniu zawiesinę przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce)

**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

### **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, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się lek Tamiflu
3. Jak stosować lek Tamiflu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Tamiflu
6. Inne informacje

Tamiflu 75 mg kapsułki, twarde  
Oseltamiwir

- Substancją czynną jest fosforan oseltamiwiru (75 mg oseltamiwiru w każdej twardej kapsułce).
- Substancje pomocnicze:  
zawartość kapsułki: skrobia wstępnie żelowana, talk, poliwidon, kroskarmeloza sodowa oraz stearylofumaryn sodowy  
otoczka kapsułki: żelatyna, żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172) i dwutlenek tytanu (E171)  
barwnik, którym wykonano napisy: szelak (904), dwutlenek tytanu (E171), indygotyna (E132).

### **Podmiot odpowiedzialny:**

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

### **Wytwórca:**

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

## **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.
- Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem grypy. Oznaki i objawy grypy obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (>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.

- 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.

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

## 2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ LEK TAMIFLU

**Nie należy zażywać Tamiflu:** w przypadku uczulenia na oseltamiwir lub jakiegokolwiek inny składnik leku.

**Sytuacje w których należy zachować szczególną ostrożność:** przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o:

- uczuleni na inne leki
- przyjmowaniu innych leków nawet tych, dostępnych bez recepty (z wyjątkiem paracetamolu, ibuprofenu lub kwasu acetylosalicylowego (aspiryna), lub
- problemach z nerkami.

### **Stosowanie leku Tamiflu z jedzeniem i pićm:**

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**

Możliwe działania Tamiflu na nienarodzone dziecko nie są znane. 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.

### **Karmienie piersią**

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 obsługa maszyn:**

Lek Tamiflu nie wpływa wcale lub wpływa w niewielkim stopniu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych.

### **Stosowanie innych leków:**

Tamiflu można przyjmować razem z paracetamolem, ibuprofenem lub kwasem acetylosalicylowym (aspiryna). Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku. Jeśli pacjentowi przepisano Tamiflu, powinien poinformować on lekarza lub farmaceutę, o wszystkich aktualnie lub ostatnio przyjmowanych lekach nawet tych dostępnych bez recepty.

### **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.

## 3. JAK STOSOWAĆ LEK TAMIFLU

Zawsze należy przyjmować Tamiflu zgodnie z zaleceniami lekarza. Tamiflu należy zażyć jak tylko lek ten zostanie przepisany, ponieważ w ten sposób można spowolnić rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie.

W celu uzyskania dalszych informacji o leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

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



## **Leczenie**

Przy **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.

## **Zapobieganie**

Tamiflu można stosować również aby **zapobiec** grypie. Profilaktycznie lek Tamiflu należy zażywać jeden raz na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano ze śniadaniem. Lekarz zaleci odpowiedni okres przyjmowania Tamiflu, jeśli lek ten przepisany jest w celu zapobiegania grypie.

**W przypadku zażycia większej dawki leku Tamiflu niż zalecana:** należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

**W przypadku pominięcia dawki leku Tamiflu:** należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, jak tylko pacjent o niej sobie przypomni, ale nie należy podwajać dawki.

**Objawy związane z zaprzestaniem leczenia lekiem 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.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Podobnie jak wszystkie leki, Tamiflu może powodować działania niepożądane.

### **- Częste działania niepożądane leku Tamiflu.**

Najczęstsze działania niepożądane leku Tamiflu to: nudności, wymioty i ból brzucha. 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.

### **- Rzadsze działania niepożądane leku Tamiflu**

Bardzo rzadko obserwowano reakcje skórne oraz zaburzenia czynności wątroby.

W trakcie leczenia lekiem Tamiflu zgłaszano występowanie drgawek, przymglenia świadomości, zaburzenia zachowania, halucynacji oraz majaczenia (delirium), które w rzadkich przypadkach prowadziły do okaleczeń. Pacjenci, w szczególności dzieci i młodzież, powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nieprawidłowego zachowania należy natychmiast skontaktować się z wykwalifikowaną pomocą lekarską.

### **Dzieci (od roku do 12 lat)**

Inne, rzadsze działania niepożądane, które mogą być również spowodowane grypą, to: biegunka, zapalenie ucha, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, pogorszenie wcześniej istniejącej astmy oskrzelowej, krwawienie z nosa, choroby uszu, zapalenie skóry, obrzęk węzłów chłonnych oraz zapalenie spojówek.

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

Inne, rzadsze działania niepożądane, które mogą być również spowodowane grypą, to: nudności, biegunka, zapalenie oskrzeli, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy i trudności ze spaniem.

*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 zauważone zostaną jakiegokolwiek inne objawy niepożądane, nie zamieszczone w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza prowadzącego lub farmaceutę.

## 5. PRZECHOWYWANIE LEKU TAMIFLU

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie są wymagane żadne specjalne warunki przechowywania leku.

Nie stosować Tamiflu po upływie terminu ważności (EXP), zamieszczonego na opakowaniu.

## 6. INNE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do 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**

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

### **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

### **România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: +370 5 2362718

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201 5

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Data zatwierdzenia ulotki:**

## Ulotka dla pacjenta

### 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, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tamiflu i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się lek Tamiflu
3. Jak stosować lek Tamiflu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Przechowywanie leku Tamiflu
6. Inne informacje

Tamiflu 12 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  
Oseltamiwir

- Substancją czynną jest fosforan oseltamiwiru (12 mg/ml oseltamiwiru po sporządzeniu zawiesiny).
- Substancje pomocnicze: sorbitol (E420), cytrynian sodu dwuwodorowy (E331(a)), guma ksantanowa (E415), benzoosan sodu (E211), sacharynian sodu (E954), dwutlenek tytanu (E171) i aromaty.

### **Podmiot odpowiedzialny:**

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

### **Wytwórca:**

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

## **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.
- Grypa to choroba zakaźna spowodowana wirusem grypy. Oznaki i objawy grypy obejmują nagle pojawiającą się gorączkę (>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.
- 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.

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 poniżej).

Szczegółowe informacje, dotyczące przygotowania zawiesiny doustnej, odmierzenia i przyjmowania lekarstwa znajduje się w punkcie 3. „Jak stosować lek Tamiflu”

## 2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ LEK TAMIFLU

**Nie należy zażywać Tamiflu:** w przypadku uczulenia na oseltamiwir lub jakiegokolwiek inny składnik leku.

**Sytuacje w których należy zachować szczególną ostrożność:** przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o:

- uczuleniu na inne leki
- przyjmowaniu innych leków nawet tych, dostępnych bez recepty (z wyjątkiem paracetamolu, ibuprofenu lub kwasu acetylosalicylowego (aspiryna), lub
- problemach z nerkami,
- dziedzicznej nietolerancji na fruktozę. Ten preparat zawiera sorbitol, który jest odmianą fruktozy.

### **Stosowanie leku Tamiflu z jedzeniem i pićm:**

Lek Tamiflu zawiesina 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). Lek zaleca się przyjmować popijając wodą.

### **Ciąża**

Możliwe działania Tamiflu na nienarodzone dziecko nie są znane. 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.

### **Karmienie piersią**

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 obsługa maszyn:**

Lek Tamiflu nie wpływa wcale lub wpływa w niewielkim stopniu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych.

### **Stosowanie innych leków:**

Tamiflu można przyjmować razem z paracetamolem, ibuprofenem lub kwasem acetylosalicylowym (aspiryna). Nie przypuszcza się, by lek Tamiflu zmieniał działanie jakiegokolwiek innego leku. Jeśli pacjentowi przepisano Tamiflu, powinien poinformować on lekarza lub farmaceutę, o wszystkich aktualnie lub ostatnio przyjmowanych lekach nawet tych dostępnych bez recepty.

### **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.

### 3. JAK STOSOWAĆ LEK TAMIFLU

Zawsze należy przyjmować lek Tamiflu zgodnie z zaleceniami lekarza. Lek Tamiflu należy zażyć jak tylko lek ten zostanie przepisany, ponieważ w ten sposób można spowolnić rozprzestrzenianie się wirusa w organizmie.

W celu uzyskania dalszych informacji o leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Jaka dawkę Tamiflu należy podawać dzieciom (od 1 roku do 13 lat):**

##### ***Leczenie***

Należy podać dziecku zalecaną przez lekarza ilość zawiesiny.

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)

##### ***Zapobieganie (Dzieci w wieku 1 roku lub starsze)***

Tamiflu można również stosować, aby zapobiec grypie. W profilaktycznym stosowaniu leku, Tamiflu należy zażywać jeden raz na dobę przez 10 dni. Najlepiej przyjmować lek rano ze śniadaniem. Odpowiedni okres przyjmowania Tamiflu w celu zapobiegania grypie powinien zalecić lekarz.

#### **Jaka dawkę Tamiflu powinni przyjmować dorośli i dzieci w wieku 1 roku i starsze**

Zawiesina może być stosowana u dorosłych i młodzieży zamiast kapsułek.

##### ***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 wstrząsać zawiesinę i pobierać odpowiednią zaleconą dawkę.*



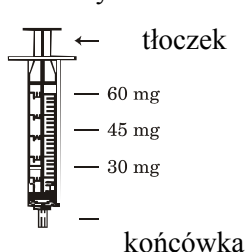
## Rysunek 1

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 zawieszynę leku Tamiflu!**

Doustny dozownik



Rysunek 2

Rysunek 3

### W jaki sposób odmierzyć właściwą ilość zawiesziny:

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 zawieszyną.
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 zawieszynę 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.

**W przypadku zażycia większej dawki leku Tamiflu niż zalecana:** należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

**W przypadku pominięcia dawki leku Tamiflu:** należy przyjąć pominiętą dawkę najszybciej, jak tylko pacjent sobie o niej przypomni, ale nie należy podwajać dawki następnej.

**Objawy związane z zaprzestaniem leczenia 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.

#### 4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak wszystkie leki, Tamiflu może powodować działania niepożądane.

##### - Częstość działań niepożądane Tamiflu.

Najczęstsze działania niepożądane Tamiflu to nudności, wymioty i ból brzucha. 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.

##### - Rzadsze działania niepożądane preparatu Tamiflu

Bardzo rzadko obserwowano reakcje skórne oraz zaburzenia czynności wątroby.

W trakcie leczenia lekiem Tamiflu zgłaszano występowanie drgawek, przymglenia świadomości, zaburzenia zachowania, halucynacji oraz majaczenie (delirium), które w rzadkich przypadkach prowadziły do okaleczeń. Pacjenci, w szczególności dzieci i młodzież, powinni znajdować się pod ścisłą obserwacją. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nieprawidłowego zachowania należy natychmiast skontaktować się z wykwalifikowaną pomocą lekarską.

##### **Dzieci (od 1 roku do 12 lat)**

Inne, rzadsze działania niepożądane, które mogą być również spowodowane grypą, to: biegunka, zapalenie ucha, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, pogorszenie wcześniej istniejącej astmy oskrzelowej, krwawienie z nosa, choroby uszu, zapalenie skóry, obrzęk węzłów chłonnych oraz zapalenie spojówek.

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

Inne, rzadsze działania niepożądane, które mogą być również spowodowane grypą, to: nudności, biegunka, zapalenie oskrzeli, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy i trudności ze spaniem.

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

Jeśli zauważone zostaną jakiegokolwiek inne objawy niepożądane, nie zamieszczone w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza prowadzącego lub farmaceutę.

#### 5. PRZECHOWYWANIE LEKU TAMIFLU

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Po sporządzeniu zawiesinę należy przechowywać w temperaturze 2°C – 8 °C (w lodówce).

Nie stosować leku Tamiflu proszek do sporządzania zawiesiny do stosowania doustnego po upływie daty ważności (EXP), zamieszczonej na opakowaniu.

Po sporządzeniu zawiesinę można stosować nie dłużej niż 10 dni.



## 6. DODATKOWE INFORMACJE

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do 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**

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

### **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 46 40 50 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

Tel: +354 540 8000

### **Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201 5

### **Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

### **Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

Hoffmann-La Roche Ltd.  
Tel: +370 5 2362718

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data zatwierdzenia ulotki:**