

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 75 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 98,5 mg di oseltamivir fosfato, corrispondenti a 75 mg di oseltamivir. Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

La capsula rigida è composta da un corpo opaco di colore grigio con la scritta "ROCHE" e da un cappuccio opaco di colore giallo chiaro con la scritta "75 mg". Le scritte sono in blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini di un anno di età o più, che manifestino i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando è iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi. Questa indicazione si basa sugli studi clinici condotti su casi di influenza verificatisi spontaneamente, nei quali l'infezione prevalente era da influenza A (vedere sezione 5.1).

Prevenzione dell'influenza

- Prevenzione post-esposizione negli adulti e negli adolescenti di 13 anni di età o più dopo contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- L'uso appropriato di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza deve essere definito caso per caso in base alle circostanze e alla popolazione che necessita della protezione. In condizioni eccezionali (per esempio in caso di discrepanza tra il ceppo virale circolante e quello presente nel vaccino, e in presenza di una pandemia) si può prendere in considerazione una prevenzione stagionale negli adulti e negli adolescenti di 13 anni di età o più.

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali, prendendo in considerazione la variabilità dell'epidemiologia e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tamiflu capsule e Tamiflu sospensione sono formulazioni bioequivalenti; le dosi di 75 mg possono essere somministrate con una capsula da 75 mg oppure con una dose da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione. Gli adulti, gli adolescenti o i bambini (di peso > 40 kg) che non sono in grado di deglutire le capsule possono assumere dosi appropriate di Tamiflu sospensione.

Trattamento dell'influenza

Il trattamento deve essere iniziato al più presto possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Per gli adulti e gli adolescenti di 13 anni di età o più la dose di oseltamivir raccomandata per via orale è di 75 mg due volte al giorno, per 5 giorni.

Per i bambini di un anno o più, è disponibile Tamiflu sospensione orale. Ai bambini con peso corporeo superiore a 40 kg, possono essere prescritte le capsule con il dosaggio dell'adulto, 75 mg due volte al giorno per 5 giorni.

La sicurezza e l'efficacia di Tamiflu nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (si prega di vedere anche la sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Prevenzione dell'influenza

Prevenzione post-esposizione in adulti e adolescenti di 13 anni di età o più: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza dopo stretto contatto con un individuo infetto è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per almeno 7 giorni. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza durante un'epidemia nella comunità è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per un massimo di sei settimane.

La sicurezza e l'efficacia di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza in bambini di 12 anni o meno non sono state definite.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio per i pazienti con disfunzione epatica sia per il trattamento che per la prevenzione.

Insufficienza renale

Trattamento dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti con grave insufficienza renale. I dosaggi raccomandati sono dettagliati nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per il trattamento
>30 (ml/min)	75 mg due volte al giorno
>10 ≤30 (ml/min)	75 mg una volta al giorno o 30 mg di sospensione due volte al giorno
≤10 (ml/min)	Non raccomandato
pazienti in dialisi	Non raccomandato

Prevenzione dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti con grave insufficienza renale come dettagliato nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per la prevenzione
>30 (ml/min)	75 mg una volta al giorno
>10 ≤30 (ml/min)	75 mg a giorni alterni o 30 mg di sospensione una volta al giorno
≤10 (ml/min)	Non raccomandato
pazienti in dialisi	Non raccomandato

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio, a meno che non vi sia evidenza di grave insufficienza renale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'oseltamivir fosfato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Oseltamivir è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Non c'è dimostrazione dell'efficacia di oseltamivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con oseltamivir nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (si prega di vedere anche la sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

La sicurezza e l'efficacia di oseltamivir per la prevenzione dell'influenza in bambini di 12 anni o meno non sono state definite.

Non è disponibile nessuna informazione riguardo alla sicurezza e all'efficacia di oseltamivir in pazienti con una condizione medica sufficientemente grave o instabile da essere ritenuta a rischio imminente di ospedalizzazione.

Nei pazienti immunocompromessi, la sicurezza e l'efficacia di oseltamivir, sia per il trattamento che per la prevenzione dell'influenza, non sono state definite.

L'efficacia di oseltamivir nel trattamento di soggetti affetti da cardiopatie e/o pneumopatie croniche non è stata definita. In questa popolazione di pazienti non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza delle complicanze tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo (vedere sezione 5.1).

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale. L'uso di Tamiflu non deve modificare la valutazione degli individui per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale annuale. La protezione dall'influenza permane solo finché Tamiflu viene somministrato. Tamiflu deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza solo quando dati epidemiologici attendibili indicano che il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.

Grave insufficienza renale

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di oseltamivir nei bambini con insufficienza renale (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le proprietà farmacocinetiche di oseltamivir, come il basso legame con le proteine e un metabolismo indipendente dal CYP450 e dai sistemi glucuronidasi (vedere 5.2 Proprietà farmacocinetiche), indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi.

Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

Oseltamivir non ha interazioni cinetiche con l'amoxicillina, che viene eliminata per la stessa via, suggerendo che l'interazione di oseltamivir con questa via è debole.

Interazioni clinicamente significative tra farmaci che competono per la secrezione tubulare renale sono improbabili per il noto margine di sicurezza della maggior parte di queste sostanze, per le caratteristiche di eliminazione del metabolita attivo (filtrazione glomerulare e secrezione tubulare anionica) e per la capacità d'escrezione di queste vie. Tuttavia, occorre agire con cautela nella somministrazione di oseltamivir ai soggetti che assumono molecole con ristretto intervallo terapeutico escrete per la stessa via (ad esempio clorpropamide, metotrexate, fenilbutazione).

Durante somministrazione contemporanea di oseltamivir e paracetamolo, acido acetilsalicilico, cimetidina o antiacidi (idrossidi di magnesio e alluminio, e carbonati di calcio), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con oseltamivir o il suo principale metabolita.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di oseltamivir durante la gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embriofetale o di quello postnatale (vedere 5.3). Oseltamivir non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Nei ratti che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte. Non è noto se oseltamivir o il metabolita attivo siano escreti nel latte umano. Oseltamivir deve essere usato durante l'allattamento soltanto se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il lattante.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tamiflu non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'influenza negli adulti e negli adolescenti: 2107 pazienti hanno preso parte agli studi di fase III per il trattamento dell'influenza. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati nausea, vomito e dolore addominale. La maggior parte di questi eventi sono stati riferiti una sola volta, durante il primo o il secondo giorno di trattamento e si sono risolti spontaneamente entro 1-2 giorni. Nella tabella sottostante sono riportati tutti gli eventi che sono stati riferiti comunemente (cioè con un'incidenza di almeno l'1% indipendentemente dalla causa) dai soggetti che ricevevano 75 mg di oseltamivir due volte al giorno.

Trattamento dell'influenza negli anziani: in generale, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era simile a quello degli adulti fino a 65 anni di età: l'incidenza della nausea era inferiore nelle persone anziane trattate con oseltamivir (6,7 %) rispetto a quelle trattate con placebo (7,8 %) mentre l'incidenza del vomito era superiore in quelle che avevano ricevuto oseltamivir (4,7 %) rispetto al placebo (3,1 %).

Il profilo degli eventi avversi negli adolescenti e nei pazienti con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era qualitativamente simile a quello dei giovani adulti sani.

Prevenzione dell'influenza: negli studi di prevenzione, nei quali il dosaggio di oseltamivir era 75 mg una volta al giorno per un periodo massimo di 6 settimane, gli eventi avversi più comunemente riportati nei soggetti trattati con oseltamivir rispetto ai soggetti trattati con placebo (in aggiunta agli eventi elencati nella tabella sottostante) sono stati: dolori, rinorrea, dispepsia e infezioni delle vie aeree superiori. Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti nel profilo di sicurezza dei pazienti anziani che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, in confronto alla popolazione più giovane.

Eventi avversi più frequenti negli studi sull'influenza contratta per via naturale

Apparato o sistema	Evento avverso	Trattamento		Prevenzione	
		Placebo (N=1050)	Oseltamivir 75 mg due volte al giorno (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamivir 75 mg una volta al giorno (N=1480)
Apparato gastrointestinale	Vomito ²	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Nausea ^{1,2}	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Diarrea	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Dolore addominale	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Infezioni e infestazioni	Bronchite	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronchite acuta	1,0 %	1,0 %	-	-
Disordini generali	Vertigini	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Stanchezza	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Disturbi neurologici	Cefalea	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Insomnia	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %

¹ Soggetti che hanno avuto solo nausea; esclusi i soggetti che hanno avuto nausea associata con vomito.

² La differenza tra placebo e oseltamivir è risultata statisticamente significativa.

Trattamento dell'influenza nei bambini: 1032 bambini tra 1 e 12 anni (tra i quali 695 bambini altrimenti sani da 1 a 12 anni e 334 bambini asmatici da 6 a 12 anni) hanno partecipato agli studi di fase III per il trattamento dell'influenza con oseltamivir. 515 bambini sono stati trattati con oseltamivir sospensione. Nella tabella sottostante sono elencati gli eventi avversi che si sono verificati in più dell'1 % dei bambini che hanno ricevuto oseltamivir. L'evento avverso riferito più frequentemente è stato il vomito. Altri eventi riferiti più frequentemente dai bambini trattati con oseltamivir sono stati dolore addominale, epistassi, disturbi auricolari e congiuntivite. In genere, questi eventi si sono verificati una sola volta, si sono risolti pur continuando la terapia e nella grande maggioranza dei casi non hanno causato interruzione del trattamento.

Eventi avversi osservati in più dell'1% dei bambini arruolati negli studi di fase III per il trattamento con oseltamivir dell'influenza acquisita naturalmente.

Apparato o sistema	Evento avverso	Trattamento	
		Placebo (N = 517)	Oseltamivir 2 mg/kg (N = 515)
Apparato gastrointestinale	Vomito	9,3 %	15,0 %
	Diarrea	10,6 %	9,5 %
	Dolore addominale	3,9 %	4,7 %
	Nausea	4,3 %	3,3 %
Infezioni e infestazioni	Otite media	11,2 %	8,7 %
	Polmonite	3,3 %	1,9 %
	Sinusite	2,5 %	1,7 %
	Bronchite	2,1 %	1,6 %
Disturbi respiratori	Asma (compresi peggioramenti)	3,7 %	3,5 %
	Epistassi	2,5 %	3,1 %
Apparato uditivo e vestibolare	Disturbi auricolari	1,2 %	1,7 %
	Disturbi a carico del timpano	1,2 %	1,0 %
Cute e annessi	Dermatite	1,9 %	1,0 %
Sangue e sistema linfatico	Linfoadenopatia	1,5 %	1,0 %
Disturbi della vista	Congiuntivite	0,4 %	1,0 %

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini asmatici è stato qualitativamente simile a quello dei bambini altrimenti sani.

Osservazioni durante la pratica clinica: le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso di oseltamivir dopo la commercializzazione: dermatite, rash, eczema, orticaria, reazioni da ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi, come pure molto rare segnalazioni di gravi

reazioni cutanee, inclusa la Sindrome di Stevens-Johnson ed eritema polimorfo. Inoltre vi sono segnalazioni molto rare di disturbi della funzionalità epatica, inclusi epatite e aumento degli enzimi epatici nei pazienti con sindrome simil-influenzale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia, le manifestazioni prevedibili di sovradosaggio acuto sarebbero nausea, con o senza vomito, e vertigini. I pazienti devono interrompere il trattamento in caso di sovradosaggio. Non si conosce un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale
Codice ATC: J05AH02

Oseltamivir è un pro-farmaco del metabolita attivo (oseltamivir carbossilato). Il metabolita attivo è un inibitore selettivo degli enzimi neuraminidasi del virus dell'influenza, che sono glicoproteine presenti sulla superficie del virione. L'attività dell'enzima neuraminidasi virale è essenziale per il rilascio dalle cellule infette di particelle virali di recente formazione e per la successiva diffusione del virus infettivo nell'organismo.

Oseltamivir carbossilato inibisce *in vitro* le neuraminidasi dell'influenza A e B. Oseltamivir somministrato per via orale inibisce *in vivo* la replicazione e la patogenicità dei virus dell'influenza A e B nei modelli animali di infezione influenzale a concentrazioni antivirali simili a quelle raggiunte nell'uomo con 75 mg due volte al giorno.

L'attività antivirale di oseltamivir contro l'influenza A e B è sostenuta dagli studi sperimentali di challenge nei volontari sani.

I valori dell'IC50 dell'enzima neuraminidasi per oseltamivir sono risultati compresi tra 0,1 nM e 1,3 nM per il virus dell'influenza A isolato clinicamente e pari a 2,6 nM per il virus dell'influenza B. Valori dell'IC50 più alti per il virus dell'influenza B, fino a una mediana di 8,5 nM, sono stati osservati negli studi pubblicati.

Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale: in studi clinici sull'infezione contratta per via naturale, lo 0,34 % (4/1177) degli adulti e adolescenti e il 4,5 % (17/374) dei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni sono risultati portatori transitori di virus dell'influenza A con una neuraminidasi meno sensibile all'oseltamivir carbossilato. Non sono state osservate neuraminidasi da influenza B con ridotta sensibilità né nelle colture cellulari né negli studi clinici.

In vitro è stata osservata una resistenza crociata tra ceppi mutanti di influenza resistenti a zanamivir e ceppi mutanti di influenza resistenti a oseltamivir. Non si hanno informazioni sufficienti per definire completamente il rischio di emergenza della resistenza a oseltamivir e della resistenza crociata nell'utilizzo clinico.

Trattamento dell'infezione influenzale

Oseltamivir è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Le analisi statistiche vengono quindi presentate solo in riferimento ai soggetti affetti da infezione influenzale. Nell'insieme della popolazione trattata negli studi, che comprende sia i soggetti positivi all'influenza che quelli negativi (ITT), l'efficacia primaria è risultata ridotta in proporzione al numero di individui negativi all'influenza. Nel complesso della popolazione trattata l'infezione influenzale è stata confermata nel 67 % (intervallo: 46 %-74 %) dei pazienti reclutati. Il 64 % dei pazienti anziani era positivo all'influenza e il 62 % di quelli con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era positivo

all'influenza. In tutti gli studi di trattamento di fase III i pazienti sono stati reclutati solo durante i periodi in cui l'influenza stava circolando nella comunità locale.

Adulti e adolescenti di 13 anni o più: per essere idonei, i pazienti dovevano presentarsi entro 36 ore dall'esordio dei sintomi, con febbre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ associata ad almeno un sintomo respiratorio (tosse, sintomi nasali o mal di gola) e ad almeno un sintomo sistemico (mialgia, brividi/sudorazione, malessere generale, stanchezza o cefalea). Nell'analisi congiunta di tutti gli adulti e adolescenti positivi all'influenza (N = 2413) arruolati negli studi di trattamento, oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto la mediana della durata della malattia influenzale di circa un giorno, da 5,2 giorni (CI 95 % 4,9-5,5 giorni) del gruppo con placebo a 4,2 giorni (CI 95 % 4,0-4,4 giorni) ($p \leq 0,0001$).

La percentuale di soggetti che hanno sviluppato complicanze specifiche a carico delle basse vie respiratorie (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici, si è ridotta dal 12,7 % (135/1063) nel gruppo placebo all'8,6 % (116/1350) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio: nei soggetti anziani (≥ 65 anni) e nei soggetti con malattie cardiache e/o respiratorie croniche che hanno ricevuto oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni la durata mediana della malattia influenzale non si è ridotta in modo significativo. Nei gruppi trattati con oseltamivir la durata totale della febbre è stata ridotta di un giorno. Negli anziani positivi all'influenza oseltamivir ha ridotto significativamente l'incidenza delle complicanze specifiche a carico delle basse vie aeree (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici, dal 19 % (52/268) nel gruppo placebo al 12 % (29/250) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,0156$).

Nei pazienti positivi all'influenza con malattie cardiache e/o respiratorie croniche l'incidenza congiunta di complicanze a carico delle basse vie aeree (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici era del 17 % (22/133) nel gruppo placebo e del 14 % (16/118) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,5976$).

Trattamento dell'influenza nei bambini: in uno studio condotto su bambini altrimenti sani (65 % positivi all'influenza), di età compresa tra 1 e 12 anni (età media 5,3 anni), che avevano febbre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) più tosse o congestione nasale, il 67 % dei pazienti positivi all'influenza erano infettati con il virus dell'influenza A e il 33 % con il virus dell'influenza B. Il trattamento con oseltamivir, iniziato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, ha significativamente ridotto il tempo necessario alla risoluzione della malattia (definito come ritorno simultaneo a condizioni di salute e attività normali e attenuazione di febbre, tosse e congestione nasale) di 1,5 giorni (CI 95 % 0,6-2,2 giorni, $p < 0,0001$) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ($p = 0,013$).

È stato completato un secondo studio su 334 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 12 anni, il 53,6 % dei quali positivi all'influenza. Nel gruppo trattato con oseltamivir la durata mediana della malattia non si è ridotta in modo significativo. In questa popolazione, al 6° giorno (ultimo giorno di trattamento) il FEV₁ è risultato aumentato del 10,8 % nel gruppo trattato con oseltamivir rispetto al 4,7 % nel gruppo placebo ($p = 0,0148$).

Trattamento dell'infezione da influenza B: complessivamente, il 15 % della popolazione positiva all'influenza era infettata da influenza B, con percentuali comprese tra l'1 e il 33 % nei singoli studi. La durata mediana della malattia nei soggetti con infezione da influenza B non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento nei singoli studi. Per l'analisi sono stati riuniti i dati di 504 soggetti con infezione da influenza B da tutti gli studi. Rispetto al placebo, oseltamivir ha ridotto di 0,7 giorni (CI 95 % 0,1-1,6 giorni; $p = 0,022$) il tempo per l'attenuazione di tutti i sintomi e di un giorno (CI 95 % 0,4-1,7 giorni; $p < 0,001$) la durata di febbre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse e congestione nasale.

Prevenzione dell'influenza

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla profilassi post-esposizione all'interno dei nuclei familiari e in due studi sulla profilassi stagionale. In tutti questi studi il parametro principale di efficacia era l'incidenza dei casi di influenza confermati in laboratorio. La virulenza delle epidemie di influenza non è prevedibile

ed è variabile nell'ambito di una regione e da stagione a stagione, perciò il numero di soggetti da trattare (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

Prevenzione post-esposizione: durante uno studio, agli individui (12,6 % vaccinati contro l'influenza) in contatto con un soggetto con sospetta influenza, è stata somministrata una volta al giorno una dose di 75 mg di oseltamivir, iniziando entro 2 giorni dall'insorgenza dei sintomi nel soggetto sospetto e continuando per sette giorni. L'influenza è stata confermata in 163 dei 377 soggetti sospetti. Oseltamivir ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale verificatisi nei soggetti a contatto con i casi confermati di influenza, da 24/200 (12 %) nel gruppo placebo a 2/205 (1 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 92 %, (CI 95 % 6-16), $p \leq 0,0001$). Il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 10 (CI 95 % 9-12) tra gli individui a contatto con casi reali di influenza e di 16 (CI 95 % 15-19) su tutta la popolazione (ITT), indipendentemente dallo stato infettivo dei soggetti con sospetta influenza.

Prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità: all'analisi congiunta di altri due studi condotti in adulti altrimenti sani non vaccinati, oseltamivir 75 mg somministrato una volta al giorno per 6 settimane ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale da 25/519 (4,8 %) nel gruppo placebo a 6/520 (1,2 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 76 %, (CI 95 % 1,6-5,7), $p = 0,0006$) durante un'epidemia di influenza nella comunità. In questo studio il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 28 (CI 95 % 24-50).

In uno studio in pazienti anziani residenti in case di cura, l'80 % dei quali era stato vaccinato nella stagione dello studio, la dose di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per 6 settimane ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale da 12/272 (4,4 %) nel gruppo placebo a 1/276 (0,4 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 92 %, (CI 95 % 1,5-6,6), $p = 0,0015$). In questo studio il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 25 (CI 95 % 23-62).

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la riduzione del rischio di complicanze.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Oseltamivir è immediatamente assorbito nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione per via orale di oseltamivir fosfato (pro-farmaco) ed è in gran parte convertito in metabolita attivo (oseltamivir carbossilato) principalmente dalle esterasi epatiche. Almeno il 75 % della dose somministrata per via orale raggiunge la circolazione sistemica come metabolita attivo. L'esposizione al pro-farmaco è inferiore al 5 % di quella al metabolita attivo. Le concentrazioni plasmatiche del pro-farmaco e del metabolita attivo sono proporzionali alla dose e non sono influenzate dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

Allo stato stazionario il volume medio di distribuzione dell'oseltamivir carbossilato nell'uomo è di circa 23 litri, un volume equivalente al liquido corporeo extracellulare. Poiché l'attività della neuraminidasi è extracellulare l'oseltamivir carbossilato si distribuisce a tutti i siti in cui diffonde il virus dell'influenza.

Il legame di oseltamivir carbossilato con le proteine plasmatiche umane è trascurabile (circa 3 %).

Metabolismo

Oseltamivir è ampiamente convertito a oseltamivir carbossilato dalle esterasi presenti principalmente nel fegato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che né oseltamivir né il metabolita attivo agiscono come substrato o come inibitore delle principali isoforme del citocromo P450. Non sono stati identificati *in vivo* coniugati di fase 2 per nessuno dei composti.

Eliminazione

L'oseltamivir assorbito è eliminato principalmente (>90 %) tramite conversione a oseltamivir carbossilato. Esso non viene ulteriormente metabolizzato ed è eliminato nelle urine. Nella maggior

parte dei soggetti le concentrazioni plasmatiche massime dell'oseltamivir carbossilato si riducono con un'emivita compresa tra 6 e 10 ore. Il metabolita attivo è interamente eliminato tramite escrezione renale. La clearance renale (18,8 l/h) supera la velocità di filtrazione glomerulare (7,5 l/h) indicando che oltre alla filtrazione glomerulare si verifica anche la secrezione tubulare. Meno del 20 % della dose orale radiomarcata è eliminato nelle feci.

Insufficienza renale

La somministrazione di 100 mg di oseltamivir fosfato due volte al giorno per 5 giorni a pazienti con insufficienza renale di vario grado ha mostrato che l'esposizione all'oseltamivir carbossilato è inversamente proporzionale al declino della funzione renale. Per il dosaggio, vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Insufficienza epatica

Studi *in vitro* hanno stabilito che non ci si deve aspettare che vi sia un aumento significativo dell'esposizione a oseltamivir, né che vi sia un calo significativo dell'esposizione al metabolita attivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Anziani

Allo stato stazionario l'esposizione al metabolita attivo negli anziani (età compresa tra 65 e 78 anni) è stata dal 25 al 35 % superiore a quanto riportato negli adulti di età inferiore a 65 anni a cui sono state somministrate dosi simili di oseltamivir. L'emivita osservata negli anziani è simile a quella osservata nei giovani adulti. In base all'esposizione del farmaco e alla tollerabilità, non sono necessarie modifiche del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che non vi sia evidenza di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Bambini

La farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini di età compresa tra uno e 16 anni. La farmacocinetica a dose multipla è stata studiata in un piccolo numero di bambini arruolati in uno studio sull'efficacia clinica. I bambini più piccoli hanno eliminato sia il profarmaco che il metabolita attivo più velocemente degli adulti, con il risultato di una esposizione più bassa per una data dose mg/kg. Dosi di 2 mg/kg conferiscono un'esposizione a oseltamivir carbossilato simile a quella raggiunta negli adulti che assumono una singola dose di 75 mg (circa 1 mg/kg). La farmacocinetica di oseltamivir nei bambini di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità. I risultati degli studi convenzionali di cancerogenicità condotti nel ratto, hanno dimostrato una tendenza verso un incremento dose-dipendente di alcuni tipi di tumori caratteristici dei ceppi di ratti utilizzati. Prendendo in considerazione i margini di esposizione in relazione all'esposizione attesa nell'utilizzo umano, tali risultati non modificano il rapporto rischio-beneficio dell'impiego di Tamiflu nelle sue indicazioni terapeutiche adottate.

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre/post-natali nel ratto è stato osservato un prolungamento della durata del parto alla dose di 1500 mg/kg/die: il margine di sicurezza tra l'esposizione umana e la più alta dose priva di effetto (500 mg/kg/die) nel ratto è di 480 volte per oseltamivir e 44 volte per il metabolita attivo. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

Nei ratti che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte. Non è noto se oseltamivir o il metabolita attivo siano escreti nel latte umano, ma l'extrapolazione dei dati animali porta a una stima di 0,01 mg/die e 0,3 mg/die rispettivamente per i due composti.

La possibilità di una sensitizzazione cutanea all'oseltamivir è stata osservata in un test di "massimizzazione" nelle cavie. Circa il 50 % degli animali trattati con il principio attivo non formulato mostrava eritema dopo challenge degli animali indotti. Nei conigli è stata notata un'irritazione reversibile degli occhi.

In uno studio durato due settimane in ratti non svezzati di 7 giorni di età, una dose singola di 1000 mg/kg di oseltamivir fosfato ha prodotto morti associate ad una esposizione al profarmaco insolitamente alta. Tuttavia, in ratti non svezzati di 14 giorni d'età alla dose di 2000 mg/kg non ci sono stati decessi o altri effetti significativi. Nessun evento avverso si è verificato a 500 mg/kg/die somministrati da 7 a 21 giorni dopo il parto. In uno studio condotto con singola dose in ratti di 7, 14 e 24 giorni d'età con lo scopo di investigare questa osservazione, una dose di 1000 mg/kg ha dato origine ad un'esposizione cerebrale al profarmaco pari a, rispettivamente, 1500, 650 e 2 volte l'esposizione rinvenuta nel cervello dei ratti adulti (42 giorni d'età).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais), talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato. L'involucro della capsula contiene gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e titanio diossido (E171). L'inchiostro della stampa contiene gommalacca, titanio diossido (E171) e FD e C Blue 2 (indacocarminio, E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene 10 capsule confezionate in triplo blister (PVC/PE/PVDC, sigillati con alluminio).

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/222/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 giugno 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 12 mg/ml polvere per sospensione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere per sospensione orale, contenente 39,4 mg di oseltamivir fosfato per 1 g di miscela di riempimento. La sospensione ricostituita contiene 12 mg di oseltamivir per ml.
Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

La polvere è un granulato o un granulato a blocchi di colore dal bianco al giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini di un anno di età o più, che manifestino i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando è iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi. Questa indicazione si basa sugli studi clinici condotti su casi di influenza verificatisi spontaneamente, nei quali l'infezione prevalente era da influenza A (vedere sezione 5.1).

Prevenzione dell'influenza

- Prevenzione post-esposizione negli adulti e negli adolescenti di 13 anni di età o più dopo contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- L'uso appropriato di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza deve essere definito caso per caso in base alle circostanze e alla popolazione che necessita della protezione. In condizioni eccezionali (per esempio in caso di discrepanza tra il ceppo virale circolante e quello presente nel vaccino, e in presenza di una pandemia) si può prendere in considerazione una prevenzione stagionale negli adulti e negli adolescenti di 13 anni di età o più.

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali, prendendo in considerazione la variabilità dell'epidemiologia e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tamiflu sospensione e Tamiflu capsule sono formulazioni bioequivalenti; le dosi di 75 mg possono essere somministrate con una capsula da 75 mg oppure con una dose da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione. Gli adulti, gli adolescenti o i bambini (di peso > 40 kg) che sono in grado di deglutire le capsule possono assumere dosi appropriate di Tamiflu capsule.

Trattamento dell'influenza

Il trattamento deve essere iniziato al più presto possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Per gli adulti e gli adolescenti di 13 anni di età o più la dose di oseltamivir raccomandata per via orale è di 75 mg due volte al giorno, per 5 giorni.

Per i bambini da uno a 12 anni di età: la dose raccomandata di Tamiflu sospensione orale è indicata nella tabella sottostante. I seguenti dosaggi, rapportati al peso, sono raccomandati per bambini di età uguale o superiore a un anno:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni
≤15 kg	30 mg due volte al giorno
>15 kg fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno
>23 kg fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno
>40 kg	75 mg due volte al giorno

Per somministrare la dose, nella confezione è incluso un dosatore orale graduato per 30 mg, 45 mg e 60 mg. Per assicurare un dosaggio preciso si deve usare esclusivamente il dosatore orale fornito.

La sicurezza e l'efficacia di Tamiflu nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (si prega di vedere anche la sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Prevenzione dell'influenza

Prevenzione post-esposizione in adulti e adolescenti di 13 anni di età o più: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza dopo stretto contatto con un individuo infetto è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per almeno 7 giorni. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza durante un'epidemia nella comunità è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per un massimo di sei settimane.

La sicurezza e l'efficacia di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza in bambini di 12 anni o meno non sono state definite.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio per i pazienti con disfunzione epatica sia per il trattamento che per la prevenzione.

Insufficienza renale

Trattamento dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti con grave insufficienza renale. I dosaggi raccomandati sono dettagliati nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per il trattamento
>30 (ml/min)	75 mg due volte al giorno
>10 ≤30 (ml/min)	75 mg una volta al giorno o 30 mg di sospensione due volte al giorno
≤10 (ml/min)	Non raccomandato
pazienti in dialisi	Non raccomandato

Prevenzione dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti con grave insufficienza renale come dettagliato nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per la prevenzione
>30 (ml/min)	75 mg una volta al giorno
>10 ≤30 (ml/min)	75 mg a giorni alterni o 30 mg di sospensione una volta al giorno
≤10 (ml/min)	Non raccomandato
pazienti in dialisi	Non raccomandato

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio, a meno che non vi sia evidenza di grave insufficienza renale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'oseltamivir fosfato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Oseltamivir è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Non c'è dimostrazione dell'efficacia di oseltamivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con oseltamivir nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (si prega di vedere anche la sezione 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

La sicurezza e l'efficacia di oseltamivir per la prevenzione dell'influenza in bambini di 12 anni o meno non sono state definite.

Non è disponibile nessuna informazione riguardo alla sicurezza e all'efficacia di oseltamivir in pazienti con una condizione medica sufficientemente grave o instabile da essere ritenuta a rischio imminente di ospedalizzazione.

Nei pazienti immunocompromessi, la sicurezza e l'efficacia di oseltamivir, sia per il trattamento che per la prevenzione dell'influenza, non sono state definite.

L'efficacia di oseltamivir nel trattamento di soggetti affetti da cardiopatie e/o pneumopatie croniche non è stata definita. In questa popolazione di pazienti non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza delle complicanze tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo (vedere sezione 5.1).

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale. L'uso di Tamiflu non deve modificare la valutazione degli individui per quanto riguarda la vaccinazione antinfluenzale annuale. La protezione dall'influenza permane solo finché Tamiflu viene somministrato. Tamiflu deve essere usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza solo quando dati epidemiologici attendibili indicano che il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.

Grave insufficienza renale

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non ci sono dati sulla sicurezza e l'efficacia di oseltamivir nei bambini con insufficienza renale (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Questo farmaco contiene 26 g di sorbitolo. Una dose di 45 mg di oseltamivir somministrata due volte al giorno contiene 2,6 g di sorbitolo. Per i soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio, questa quantità è superiore al limite massimo giornaliero raccomandato di sorbitolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le proprietà farmacocinetiche di oseltamivir, come il basso legame con le proteine e un metabolismo indipendente dal CYP450 e dai sistemi glucuronidasi (vedere 5.2 Proprietà farmacocinetiche),

indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi.

Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

Oseltamivir non ha interazioni cinetiche con l'amoxicillina, che viene eliminata per la stessa via, suggerendo che l'interazione di oseltamivir con questa via è debole.

Interazioni clinicamente significative tra farmaci che competono per la secrezione tubulare renale sono improbabili per il noto margine di sicurezza della maggior parte di queste sostanze, per le caratteristiche di eliminazione del metabolita attivo (filtrazione glomerulare e secrezione tubulare anionica) e per la capacità d'escrezione di queste vie. Tuttavia, occorre agire con cautela nella somministrazione di oseltamivir ai soggetti che assumono molecole con ristretto intervallo terapeutico escrete per la stessa via (ad esempio clorpropamide, metotrexate, fenilbutazone).

Durante somministrazione contemporanea di oseltamivir e paracetamolo, acido acetilsalicilico, cimetidina o antiacidi (idrossidi di magnesio e alluminio, e carbonati di calcio), non sono state osservate interazioni farmacocinetiche con oseltamivir o il suo principale metabolita.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di oseltamivir durante la gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embriofetale o di quello postnatale (vedere 5.3). Oseltamivir non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Nei ratti che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte. Non è noto se oseltamivir o il metabolita attivo siano escreti nel latte umano. Oseltamivir deve essere usato durante l'allattamento soltanto se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il lattante.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tamiflu non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Trattamento dell'influenza negli adulti e negli adolescenti: 2107 pazienti hanno preso parte agli studi di fase III per il trattamento dell'influenza. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati nausea, vomito e dolore addominale. La maggior parte di questi eventi sono stati riferiti una sola volta, durante il primo o il secondo giorno di trattamento e si sono risolti spontaneamente entro 1-2 giorni. Nella tabella sottostante sono riportati tutti gli eventi che sono stati riferiti comunemente (cioè con un'incidenza di almeno l'1% indipendentemente dalla causa) dai soggetti che ricevevano 75 mg di oseltamivir due volte al giorno.

Trattamento dell'influenza negli anziani: in generale, il profilo di sicurezza nei pazienti anziani era simile a quello degli adulti fino a 65 anni di età: l'incidenza della nausea era inferiore nelle persone anziane trattate con oseltamivir (6,7 %) rispetto a quelle trattate con placebo (7,8 %) mentre l'incidenza del vomito era superiore in quelle che avevano ricevuto oseltamivir (4,7 %) rispetto al placebo (3,1 %).

Il profilo degli eventi avversi negli adolescenti e nei pazienti con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era qualitativamente simile a quello dei giovani adulti sani.

Prevenzione dell'influenza: negli studi di prevenzione, nei quali il dosaggio di oseltamivir era 75 mg una volta al giorno per un periodo massimo di 6 settimane, gli eventi avversi più comunemente riportati nei soggetti trattati con oseltamivir rispetto ai soggetti trattati con placebo (in aggiunta agli eventi elencati nella tabella sottostante) sono stati: dolori, rinorrea, dispepsia e infezioni delle vie aeree

superiori. Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti nel profilo di sicurezza dei pazienti anziani che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, in confronto alla popolazione più giovane.

Eventi avversi più frequenti negli studi sull'influenza contratta per via naturale

Apparato o sistema	Evento avverso	Trattamento		Prevenzione	
		Placebo (N=1050)	Oseltamivir 75 mg due volte al giorno (N=1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamivir 75 mg una volta al giorno (N=1480)
Apparato gastrointestinale	Vomito ²	3,0 %	8,0 %	1,0 %	2,1 %
	Nausea ^{1,2}	5,7 %	7,9 %	3,9 %	7,0 %
	Diarrea	8,0 %	5,5 %	2,6 %	3,2 %
	Dolore addominale	2,0 %	2,2 %	1,6 %	2,0 %
Infezioni e infestazioni	Bronchite	5,0 %	3,7 %	1,2 %	0,7 %
	Bronchite acuta	1,0 %	1,0 %	-	-
Disordini generali	Vertigini	3,0 %	1,9 %	1,5 %	1,6 %
	Stanchezza	0,7 %	0,8 %	7,5 %	7,9 %
Disturbi neurologici	Cefalea	1,5 %	1,6 %	17,5 %	20,1 %
	Insomnia	1,0 %	1,0 %	1,0 %	1,2 %

¹ Soggetti che hanno avuto solo nausea; esclusi i soggetti che hanno avuto nausea associata con vomito.

² La differenza tra placebo e oseltamivir è risultata statisticamente significativa.

Trattamento dell'influenza nei bambini: 1032 bambini tra 1 e 12 anni (tra i quali 695 bambini altrimenti sani da 1 a 12 anni e 334 bambini asmatici da 6 a 12 anni) hanno partecipato agli studi di fase III per il trattamento dell'influenza con oseltamivir. 515 bambini sono stati trattati con oseltamivir sospensione. Nella tabella sottostante sono elencati gli eventi avversi che si sono verificati in più dell'1 % dei bambini che hanno ricevuto oseltamivir. L'evento avverso riferito più frequentemente è stato il vomito. Altri eventi riferiti più frequentemente dai bambini trattati con oseltamivir sono stati dolore addominale, epistassi, disturbi auricolari e congiuntivite. In genere, questi eventi si sono verificati una sola volta, si sono risolti pur continuando la terapia e nella grande maggioranza dei casi non hanno causato interruzione del trattamento.

Eventi avversi osservati in più dell'1% dei bambini arruolati negli studi di fase III per il trattamento con oseltamivir dell'influenza acquisita naturalmente.

Apparato o sistema	Evento avverso	Trattamento	
		Placebo (N = 517)	Oseltamivir 2 mg/kg (N = 515)
Apparato gastrointestinale	Vomito	9,3 %	15,0 %
	Diarrea	10,6 %	9,5 %
	Dolore addominale	3,9 %	4,7 %
	Nausea	4,3 %	3,3 %
Infezioni e infestazioni	Otite media	11,2 %	8,7 %
	Polmonite	3,3 %	1,9 %
	Sinusite	2,5 %	1,7 %
	Bronchite	2,1 %	1,6 %
Disturbi respiratori	Asma (compresi peggioramenti)	3,7 %	3,5 %
	Epistassi	2,5 %	3,1 %
Apparato uditivo e vestibolare	Disturbi auricolari	1,2 %	1,7 %
	Disturbi a carico del timpano	1,2 %	1,0 %
Cute e annessi	Dermatite	1,9 %	1,0 %
Sangue e sistema linfatico	Linfoadenopatia	1,5 %	1,0 %
Disturbi della vista	Congiuntivite	0,4 %	1,0 %

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini asmatici è stato qualitativamente simile a quello dei bambini altrimenti sani.

Osservazioni durante la pratica clinica: le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante l'uso di oseltamivir dopo la commercializzazione: dermatite, rash, eczema, orticaria, reazioni da ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi, come pure molto rare segnalazioni di gravi reazioni cutanee, inclusa la Sindrome di Stevens-Johnson ed eritema polimorfo. Inoltre vi sono segnalazioni molto rare di disturbi della funzionalità epatica, inclusi epatite e aumento degli enzimi epatici nei pazienti con sindrome simil-influenzale.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia, le manifestazioni prevedibili di sovradosaggio acuto sarebbero nausea, con o senza vomito, e vertigini. I pazienti devono interrompere il trattamento in caso di sovradosaggio. Non si conosce un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale
Codice ATC: J05AH02

Oseltamivir è un pro-farmaco del metabolita attivo (oseltamivir carbossilato). Il metabolita attivo è un inibitore selettivo degli enzimi neuraminidasi del virus dell'influenza, che sono glicoproteine presenti sulla superficie del virione. L'attività dell'enzima neuraminidasi virale è essenziale per il rilascio dalle cellule infette di particelle virali di recente formazione e per la successiva diffusione del virus infettivo nell'organismo.

Oseltamivir carbossilato inibisce *in vitro* le neuraminidasi dell'influenza A e B. Oseltamivir somministrato per via orale inibisce *in vivo* la replicazione e la patogenicità dei virus dell'influenza A e B nei modelli animali di infezione influenzale a concentrazioni antivirali simili a quelle raggiunte nell'uomo con 75 mg due volte al giorno.

L'attività antivirale di oseltamivir contro l'influenza A e B è sostenuta dagli studi sperimentali di challenge nei volontari sani.

I valori dell'IC50 dell'enzima neuraminidasi per oseltamivir sono risultati compresi tra 0,1 nM e 1,3 nM per il virus dell'influenza A isolato clinicamente e pari a 2,6 nM per il virus dell'influenza B. Valori dell'IC50 più alti per il virus dell'influenza B, fino a una mediana di 8,5 nM, sono stati osservati negli studi pubblicati.

Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale: in studi clinici sull'infezione contratta per via naturale, lo 0,34 % (4/1177) degli adulti e adolescenti e il 4,5 % (17/374) dei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni sono risultati portatori transitori di virus dell'influenza A con una neuraminidasi meno sensibile all'oseltamivir carbossilato. Non sono state osservate neuraminidasi da influenza B con ridotta sensibilità né nelle colture cellulari né negli studi clinici.

In vitro è stata osservata una resistenza crociata tra ceppi mutanti di influenza resistenti a zanamivir e ceppi mutanti di influenza resistenti a oseltamivir. Non si hanno informazioni sufficienti per definire completamente il rischio di emergenza della resistenza a oseltamivir e della resistenza crociata nell'utilizzo clinico.

Trattamento dell'infezione influenzale

Oseltamivir è efficace solo contro la malattia causata dai virus dell'influenza. Le analisi statistiche vengono quindi presentate solo in riferimento ai soggetti affetti da infezione influenzale. Nell'insieme della popolazione trattata negli studi, che comprende sia i soggetti positivi all'influenza che quelli negativi (ITT), l'efficacia primaria è risultata ridotta in proporzione al numero di individui negativi all'influenza. Nel complesso della popolazione trattata l'infezione influenzale è stata confermata nel

67 % (intervallo: 46 %-74 %) dei pazienti reclutati. Il 64 % dei pazienti anziani era positivo all'influenza e il 62 % di quelli con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era positivo all'influenza. In tutti gli studi di trattamento di fase III i pazienti sono stati reclutati solo durante i periodi in cui l'influenza stava circolando nella comunità locale.

Adulti e adolescenti di 13 anni o più: per essere idonei, i pazienti dovevano presentarsi entro 36 ore dall'esordio dei sintomi, con febbre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ associata ad almeno un sintomo respiratorio (tosse, sintomi nasali o mal di gola) e ad almeno un sintomo sistemico (mialgia, brividi/sudorazione, malessere generale, stanchezza o cefalea). Nell'analisi congiunta di tutti gli adulti e adolescenti positivi all'influenza (N = 2413) arruolati negli studi di trattamento, oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto la mediana della durata della malattia influenzale di circa un giorno, da 5,2 giorni (CI 95 % 4,9-5,5 giorni) del gruppo con placebo a 4,2 giorni (CI 95 % 4,0-4,4 giorni) ($p \leq 0,0001$).

La percentuale di soggetti che hanno sviluppato complicanze specifiche a carico delle basse vie respiratorie (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici, si è ridotta dal 12,7 % (135/1063) nel gruppo placebo all'8,6 % (116/1350) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,0012$).

Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio: nei soggetti anziani (≥ 65 anni) e nei soggetti con malattie cardiache e/o respiratorie croniche che hanno ricevuto oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni la durata mediana della malattia influenzale non si è ridotta in modo significativo. Nei gruppi trattati con oseltamivir la durata totale della febbre è stata ridotta di un giorno. Negli anziani positivi all'influenza oseltamivir ha ridotto significativamente l'incidenza delle complicanze specifiche a carico delle basse vie aeree (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici, dal 19 % (52/268) nel gruppo placebo al 12 % (29/250) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,0156$).

Nei pazienti positivi all'influenza con malattie cardiache e/o respiratorie croniche l'incidenza congiunta di complicanze a carico delle basse vie aeree (soprattutto bronchite) trattate con antibiotici era del 17 % (22/133) nel gruppo placebo e del 14 % (16/118) nella popolazione trattata con oseltamivir ($p = 0,5976$).

Trattamento dell'influenza nei bambini: in uno studio condotto su bambini altrimenti sani (65 % positivi all'influenza), di età compresa tra 1 e 12 anni (età media 5,3 anni), che avevano febbre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) più tosse o congestione nasale, il 67 % dei pazienti positivi all'influenza erano infettati con il virus dell'influenza A e il 33 % con il virus dell'influenza B. Il trattamento con oseltamivir, iniziato entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi, ha significativamente ridotto il tempo necessario alla risoluzione della malattia (definito come ritorno simultaneo a condizioni di salute e attività normali e attenuazione di febbre, tosse e congestione nasale) di 1,5 giorni (CI 95 % 0,6-2,2 giorni, $p < 0,0001$) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ($p = 0,013$).

È stato completato un secondo studio su 334 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 12 anni, il 53,6 % dei quali positivi all'influenza. Nel gruppo trattato con oseltamivir la durata mediana della malattia non si è ridotta in modo significativo. In questa popolazione, al 6° giorno (ultimo giorno di trattamento) il FEV₁ è risultato aumentato del 10,8 % nel gruppo trattato con oseltamivir rispetto al 4,7 % nel gruppo placebo ($p = 0,0148$).

Trattamento dell'infezione da influenza B: complessivamente, il 15 % della popolazione positiva all'influenza era infettata da influenza B, con percentuali comprese tra l'1 e il 33 % nei singoli studi. La durata mediana della malattia nei soggetti con infezione da influenza B non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento nei singoli studi. Per l'analisi sono stati riuniti i dati di 504 soggetti con infezione da influenza B da tutti gli studi. Rispetto al placebo, oseltamivir ha ridotto di 0,7 giorni (CI 95 % 0,1-1,6 giorni; $p = 0,022$) il tempo per l'attenuazione di tutti i sintomi e di un giorno (CI 95 % 0,4-1,7 giorni; $p < 0,001$) la durata di febbre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse e congestione nasale.

Prevenzione dell'influenza

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla profilassi post-esposizione all'interno dei nuclei familiari e in due studi

sulla profilassi stagionale. In tutti questi studi il parametro principale di efficacia era l'incidenza dei casi di influenza confermati in laboratorio. La virulenza delle epidemie di influenza non è prevedibile ed è variabile nell'ambito di una regione e da stagione a stagione, perciò il numero di soggetti da trattare (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

Prevenzione post-esposizione: durante uno studio, agli individui (12,6 % vaccinati contro l'influenza) in contatto con un soggetto con sospetta influenza, è stata somministrata una volta al giorno una dose di 75 mg di oseltamivir, iniziando entro 2 giorni dall'insorgenza dei sintomi nel soggetto sospetto e continuando per sette giorni. L'influenza è stata confermata in 163 dei 377 soggetti sospetti. Oseltamivir ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale verificatisi nei soggetti a contatto con i casi confermati di influenza, da 24/200 (12 %) nel gruppo placebo a 2/205 (1 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 92 %, (CI 95 % 6-16), $p \leq 0,0001$). Il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 10 (CI 95 % 9-12) tra gli individui a contatto con casi reali di influenza e di 16 (CI 95 % 15-19) su tutta la popolazione (ITT), indipendentemente dallo stato infettivo dei soggetti con sospetta influenza.

Prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità: all'analisi congiunta di altri due studi condotti in adulti altrimenti sani non vaccinati, oseltamivir 75 mg somministrato una volta al giorno per 6 settimane ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale da 25/519 (4,8 %) nel gruppo placebo a 6/520 (1,2 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 76 %, (CI 95 % 1,6-5,7), $p = 0,0006$) durante un'epidemia di influenza nella comunità. In questo studio il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 28 (CI 95 % 24-50).

In uno studio in pazienti anziani residenti in case di cura, l'80 % dei quali era stato vaccinato nella stagione dello studio, la dose di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per 6 settimane ha ridotto significativamente l'incidenza dei casi clinici di malattia influenzale da 12/272 (4,4 %) nel gruppo placebo a 1/276 (0,4 %) nel gruppo oseltamivir (riduzione del 92 %, (CI 95 % 1,5-6,6), $p = 0,0015$). In questo studio il numero di soggetti da trattare (NNT) era di 25 (CI 95 % 23-62).

Non sono stati condotti studi specifici per valutare la riduzione del rischio di complicanze.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Oseltamivir è immediatamente assorbito nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione per via orale di oseltamivir fosfato (pro-farmaco) ed è in gran parte convertito in metabolita attivo (oseltamivir carbossilato) principalmente dalle esterasi epatiche. Almeno il 75 % della dose somministrata per via orale raggiunge la circolazione sistemica come metabolita attivo. L'esposizione al pro-farmaco è inferiore al 5 % di quella al metabolita attivo. Le concentrazioni plasmatiche del pro-farmaco e del metabolita attivo sono proporzionali alla dose e non sono influenzate dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

Allo stato stazionario il volume medio di distribuzione dell'oseltamivir carbossilato nell'uomo è di circa 23 litri, un volume equivalente al liquido corporeo extracellulare. Poiché l'attività della neuraminidasi è extracellulare l'oseltamivir carbossilato si distribuisce a tutti i siti in cui diffonde il virus dell'influenza.

Il legame di oseltamivir carbossilato con le proteine plasmatiche umane è trascurabile (circa 3 %).

Metabolismo

Oseltamivir è ampiamente convertito a oseltamivir carbossilato dalle esterasi presenti principalmente nel fegato. Studi *in vitro* hanno dimostrato che né oseltamivir né il metabolita attivo agiscono come substrato o come inibitore delle principali isoforme del citocromo P450. Non sono stati identificati *in vivo* coniugati di fase 2 per nessuno dei composti.

Eliminazione

L'oseltamivir assorbito è eliminato principalmente (>90 %) tramite conversione a oseltamivir carbossilato. Esso non viene ulteriormente metabolizzato ed è eliminato nelle urine. Nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni plasmatiche massime dell'oseltamivir carbossilato si riducono con un'emivita compresa tra 6 e 10 ore. Il metabolita attivo è interamente eliminato tramite escrezione renale. La clearance renale (18,8 l/h) supera la velocità di filtrazione glomerulare (7,5 l/h) indicando che oltre alla filtrazione glomerulare si verifica anche la secrezione tubulare. Meno del 20 % della dose orale radiomarcata è eliminato nelle feci.

Insufficienza renale

La somministrazione di 100 mg di oseltamivir fosfato due volte al giorno per 5 giorni a pazienti con insufficienza renale di vario grado ha mostrato che l'esposizione all'oseltamivir carbossilato è inversamente proporzionale al declino della funzione renale. Per il dosaggio, vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Insufficienza epatica

Studi *in vitro* hanno stabilito che non ci si deve aspettare che vi sia un aumento significativo dell'esposizione a oseltamivir, né che vi sia un calo significativo dell'esposizione al metabolita attivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Anziani

Allo stato stazionario l'esposizione al metabolita attivo negli anziani (età compresa tra 65 e 78 anni) è stata dal 25 al 35 % superiore a quanto riportato negli adulti di età inferiore a 65 anni a cui sono state somministrate dosi simili di oseltamivir. L'emivita osservata negli anziani è simile a quella osservata nei giovani adulti. In base all'esposizione del farmaco e alla tollerabilità, non sono necessarie modifiche del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che non vi sia evidenza di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Bambini

La farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini di età compresa tra uno e 16 anni. La farmacocinetica a dose multipla è stata studiata in un piccolo numero di bambini arruolati in uno studio sull'efficacia clinica. I bambini più piccoli hanno eliminato sia il profarmaco che il metabolita attivo più velocemente degli adulti, con il risultato di una esposizione più bassa per una data dose mg/kg. Dosi di 2 mg/kg conferiscono un'esposizione a oseltamivir carbossilato simile a quella raggiunta negli adulti che assumono una singola dose di 75 mg (circa 1 mg/kg). La farmacocinetica di oseltamivir nei bambini di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità. I risultati degli studi convenzionali di cancerogenicità condotti nel ratto, hanno dimostrato una tendenza verso un incremento dose-dipendente di alcuni tipi di tumori caratteristici dei ceppi di ratti utilizzati. Prendendo in considerazione i margini di esposizione in relazione all'esposizione attesa nell'utilizzo umano, tali risultati non modificano il rapporto rischio-beneficio dell'impiego di Tamiflu nelle sue indicazioni terapeutiche adottate.

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre/post-natali nel ratto è stato osservato un prolungamento della durata del parto alla dose di 1500 mg/kg/die: il margine di sicurezza tra l'esposizione umana e la più alta dose priva di effetto (500 mg/kg/die) nel ratto è di 480 volte per oseltamivir e 44 volte per il metabolita attivo. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

Nei ratti che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte. Non è noto se oseltamivir o il metabolita attivo siano escreti nel latte umano, ma l'extrapolazione dei dati animali porta a una stima di 0,01 mg/die e 0,3 mg/die rispettivamente per i due composti.

La possibilità di una sensitizzazione cutanea all'oseltamivir è stata osservata in un test di "massimizzazione" nelle cavie. Circa il 50 % degli animali trattati con il principio attivo non formulato mostrava eritema dopo challenge degli animali indotti. Nei conigli è stata notata un'irritazione reversibile degli occhi.

In uno studio durato due settimane in ratti non svezzati di 7 giorni di età, una dose singola di 1000 mg/kg di oseltamivir fosfato ha prodotto morti associate ad una esposizione al profarmaco insolitamente alta. Tuttavia, in ratti non svezzati di 14 giorni d'età alla dose di 2000 mg/kg non ci sono stati decessi o altri effetti significativi. Nessun evento avverso si è verificato a 500 mg/kg/die somministrati da 7 a 21 giorni dopo il parto. In uno studio condotto con singola dose in ratti di 7, 14 e 24 giorni d'età con lo scopo di investigare questa osservazione, una dose di 1000 mg/kg ha dato origine ad un'esposizione cerebrale al profarmaco pari a, rispettivamente, 1500, 650 e 2 volte l'esposizione rinvenuta nel cervello dei ratti adulti (42 giorni d'età).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420), sodio citrato diidrato (E331(a)), gomma xantano (E415), sodio benzoato (E211), saccarina sodica (E954), titanio diossido (E171) e aroma tutti frutti (comprende maltodestrine (mais), glicole propilenico, gomma arabica E414 e sostanze aromatizzanti natural-identiche) (principalmente costituito da aroma banana, ananas e pesca).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo ricostituzione, la sospensione non deve essere utilizzata per più di 10 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Dopo ricostituzione, conservare la sospensione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente un flacone di vetro ambrato da 100 ml (con tappo a vite di plastica con chiusura di sicurezza a prova di bambino) con 30 g di polvere per sospensione orale, un adattatore in plastica, un dosatore orale in plastica e un bicchiere graduato in plastica. Dopo la ricostituzione con 52 ml di acqua, il volume utilizzabile della sospensione orale consente di ricavare un totale di 10 dosi da 75 mg di oseltamivir.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Si raccomanda che sia il farmacista a ricostituire Tamiflu sospensione orale prima di consegnarlo al paziente.

Preparazione della sospensione orale

1. Picchiettare gentilmente il flacone chiuso diverse volte per disperdere la polvere.

2. Misurare 52 ml di acqua riempiendo il bicchiere graduato fino al livello indicato (il bicchiere graduato è incluso nella confezione).
3. Aggiungere tutti i 52 ml di acqua nel flacone, richiudere il flacone e agitare bene il flacone chiuso, per 15 secondi.
4. Rimuovere il tappo e inserire l'adattatore nel collo del flacone.
5. Chiudere saldamente il flacone con il tappo (sopra l'adattatore del flacone). Questo assicurerà che l'adattatore sia inserito nel flacone nella posizione corretta.

Dopo la ricostituzione, Tamiflu polvere per sospensione apparirà come una sospensione opaca e di colore dal bianco al giallo chiaro.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/02/222/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 giugno 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Hoffmann-La Roche, Ltd
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen,
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 75 mg capsule rigide
Oseltamivir

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula per uso orale contiene 98,5 mg di oseltamivir fosfato, corrispondenti a 75 mg di oseltamivir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

--

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

--

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non vi sono condizioni speciali per la conservazione.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/222/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O SUGLI STRIPS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 75 mg
capsule
Oseltamivir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 12 mg/ml
polvere per sospensione orale
Oseltamivir

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flacone con 30 g di polvere per sospensione orale contiene 1,182 g di oseltamivir fosfato. Dopo ricostituzione con 52 ml di acqua si ottiene una concentrazione di 12 mg/ml di oseltamivir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sorbitolo e sodio benzoato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flacone
Contiene anche 1 adattatore del flacone in plastica, 1 bicchiere graduato in plastica (52 ml) e 1 dosatore orale in plastica.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

--

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Dopo ricostituzione, conservare la sospensione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/222/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per somministrazione orale dopo ricostituzione
Agitare bene il flacone prima dell'uso
Leggere il foglio illustrativo incluso prima dell'uso e anche per le modalità di preparazione

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 12 mg/ml
polvere per sospensione orale
Oseltamivir

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione orale dopo ricostituzione
Agitare bene il flacone prima dell'uso
Leggere il foglio illustrativo incluso prima dell'uso e anche per le modalità di preparazione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

--

6. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sorbitolo e sodio benzoato.

**7. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Dopo ricostituzione, conservare la sospensione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

**9. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve
2. Prima di prendere Tamiflu
3. Come prendere Tamiflu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tamiflu
6. Altre informazioni

Tamiflu 75 mg capsule rigide
Oseltamivir

- Il principio attivo è oseltamivir fosfato (75 mg di oseltamivir in ogni capsula rigida).
- Gli eccipienti sono:
contenuto della capsula: amido pregelatinizzato, talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato
involucro della capsula: gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e titanio diossido (E171)
inchiostro della stampa: gommalacca (904), titanio diossido (E171) e indacocarminio (E132).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

Il produttore responsabile del rilascio dei lotti è:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

1. CHE COS'È TAMIFLU E A CHE COSA SERVE

- Tamiflu le è stato prescritto per curare o prevenire l'influenza.
- L'influenza è un'infezione causata dal virus dell'influenza. I segni (sintomi) dell'influenza comprendono: improvvisa comparsa di febbre (>37,8°C), tosse, naso che cola o intasato, mal di testa, dolori muscolari e spesso estrema stanchezza. Questi sintomi possono essere causati anche da infezioni diverse da quella influenzale. La vera infezione da influenza compare solamente durante le epidemie annuali quando i virus dell'influenza si diffondono nella comunità locale. Fuori dal periodo epidemico, questi sintomi sono causati per lo più da un differente tipo di infezione o malattia.
- Tamiflu appartiene a un gruppo di farmaci chiamati "inibitori della neuraminidasi". Questi farmaci prevengono la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e così aiutano ad alleviare o prevenire i sintomi che compaiono a causa dell'infezione influenzale.

Tamiflu 75 mg capsule rigide è disponibile in confezioni da 10.

2. PRIMA DI PRENDERE TAMIFLU

Non prenda Tamiflu: in caso di allergia a oseltamivir o ad uno degli eccipienti.

Faccia attenzione soprattutto: prima di iniziare a prendere Tamiflu si assicuri che il medico sappia se lei

- è allergico ad altri medicinali
- sta assumendo altri medicinali, compresi quelli acquistati senza prescrizione (tranne paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina)), oppure
- è affetto da qualche malattia renale.

Assunzione di Tamiflu con cibi e bevande:

Deglutire Tamiflu con acqua. Tamiflu può essere preso con o senza cibo, anche se si consiglia di prendere Tamiflu con il cibo per ridurre l'eventualità di sentirsi o stare male (nausea o vomito).

Gravidanza

I possibili effetti di Tamiflu sul nascituro non sono noti. Deve informare il medico se è incinta, se potrebbe esserlo o se sta cercando di rimanere incinta, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

Allattamento

Gli effetti sui lattanti non sono noti. Se sta allattando informi il medico, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Tamiflu influisce poco o per nulla sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Assunzione di altri medicinali:

Tamiflu può essere preso con paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina). Tamiflu non dovrebbe alterare l'efficacia di altri medicinali. Se le è stato prescritto Tamiflu, deve comunque informare il medico o il farmacista se sta assumendo, o ha assunto di recente, altri medicinali, anche quelli acquistati senza prescrizione.

Ci sono interazioni con la vaccinazione antinfluenzale?

Tamiflu non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale. Tamiflu non modifica l'efficacia del vaccino antinfluenzale. Tamiflu può essere prescritto dal medico anche se si è ricevuta una vaccinazione antinfluenzale.

3. COME PRENDERE TAMIFLU

Prenda sempre Tamiflu seguendo esattamente le istruzioni del medico. Prenda Tamiflu appena le viene prescritto poiché ciò la aiuterà a rallentare la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo. Se vuole avere più informazioni su questo farmaco, chiedi al medico o al farmacista.

Deglutire le capsule di Tamiflu intere con acqua. Non rompere o masticare le capsule di Tamiflu.

Trattamento

Per il **trattamento** dell'influenza prenda una capsula subito dopo aver ottenuto la prescrizione medica e poi una capsula due volte al giorno (di solito è opportuno prenderne una al mattino e una alla sera per cinque giorni). Anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio, è importante completare l'intero ciclo di 5 giorni.

Prevenzione

Tamiflu può essere usato anche per la **prevenzione** dell'influenza. Quando usato per prevenire l'influenza, Tamiflu deve essere assunto una volta al giorno. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione. Il medico le consiglierà per quanto tempo deve continuare a prendere Tamiflu, se le è stato prescritto per prevenire l'influenza.

Se prende più Tamiflu di quanto deve: consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Se si è dimenticato di prendere Tamiflu: prenda la dose dimenticata non appena possibile, ma non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Effetti quando si interrompe l'uso di Tamiflu: non vi sono effetti indesiderati quando Tamiflu viene interrotto prima del parere del medico. Se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Tamiflu può avere effetti indesiderati.

- Effetti indesiderati comuni di Tamiflu

Gli effetti indesiderati più comuni di Tamiflu sono nausea, vomito e mal di stomaco. Questi effetti indesiderati compaiono per la maggior parte solo dopo la prima dose del farmaco e generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento. La frequenza di questi effetti è ridotta se il farmaco viene preso col cibo.

- Effetti indesiderati meno comuni di Tamiflu

Molto raramente sono state riportate reazioni allergiche cutanee e disturbi della funzionalità epatica.

Bambini (da 1 a 12 anni)

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono diarrea, otite, polmonite, sinusite, bronchite, peggioramento di asma preesistente, sanguinamento dal naso, disturbi all'orecchio, dermatite, ingrossamento dei linfonodi e congiuntivite.

Adulti e adolescenti (ragazzi di 13 anni di età o più)

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono nausea, diarrea, bronchite, vertigini, affaticamento, mal di testa e disturbi del sonno.

Se lei o suo figlio state male spesso, deve informare il medico. Deve informare il medico anche se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE TAMIFLU

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Non vi sono condizioni speciali per la conservazione.

Non utilizzare Tamiflu dopo la data di scadenza (Scad.) riportata sulla scatola.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd

Tel: + 372 - 6 112 401

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

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 Thorarensen Lyf ehf

Tel: +354 530 7100

Slovenská republika

Hoffmann-La Roche, Ltd., o.z.

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd

Tel: +371 - 7 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: +370 5 2362718

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve
2. Prima di prendere Tamiflu
3. Come prendere Tamiflu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tamiflu
6. Altre informazioni

Tamiflu 12 mg/ml polvere per sospensione orale
Oseltamivir

- Il principio attivo è oseltamivir fosfato (12 mg/ml di oseltamivir dopo ricostituzione).
- Gli eccipienti sono: sorbitolo (E420), sodio citrato diidrato (E331(a)), gomma xantano (E415), sodio benzoato (E211), saccarina sodica (E954), titanio diossido (E171) e aroma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire, AL7 3AY
Regno Unito

Il produttore responsabile del rilascio dei lotti è:

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

1. CHE COS'È TAMIFLU E A CHE COSA SERVE

- Tamiflu le è stato prescritto per curare o prevenire l'influenza.
- L'influenza è un'infezione causata dal virus dell'influenza. I segni (sintomi) dell'influenza comprendono: improvvisa comparsa di febbre (>37,8°C), tosse, naso che cola o intasato, mal di testa, dolori muscolari e spesso estrema stanchezza. Questi sintomi possono essere causati anche da infezioni diverse da quella influenzale. La vera infezione da influenza compare solamente durante le epidemie annuali quando i virus dell'influenza si diffondono nella comunità locale. Fuori dal periodo epidemico, questi sintomi sono causati per lo più da un differente tipo di infezione o malattia.
- Tamiflu appartiene a un gruppo di farmaci chiamati "inibitori della neuraminidasi". Questi farmaci prevengono la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e così aiutano ad alleviare o prevenire i sintomi che compaiono a causa dell'infezione influenzale.

Tamiflu 12 mg/ml polvere per sospensione orale è disponibile in flaconi contenenti 30 g di polvere da miscelare con 52 ml di acqua.

La confezione contiene anche 1 bicchiere graduato in plastica (52 ml), 1 adattatore del flacone in plastica (per aiutare a versare il farmaco nel dosatore) e 1 dosatore orale in plastica (per somministrare la giusta quantità di farmaco per via orale). Sul dosatore orale sono segnate tacche corrispondenti a 30 mg, 45 mg e 60 mg di medicinale (vedere figure 1 e 2).

Per i dettagli su come preparare la sospensione orale e su come misurare e prendere la medicina, leggere la sezione 3. “Come prendere Tamiflu”.

2. PRIMA DI PRENDERE TAMIFLU

Non prenda Tamiflu: in caso di allergia a oseltamivir o ad uno degli eccipienti.

Faccia attenzione soprattutto: prima di iniziare a prendere Tamiflu si assicuri che il medico sappia se lei

- è allergico ad altri medicinali
- sta assumendo altri medicinali, compresi quelli acquistati senza prescrizione (tranne paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina)), oppure
- è affetto da qualche malattia renale
- ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio. Questo medicinale contiene sorbitolo che è una forma di fruttosio.

Assunzione di Tamiflu con cibi e bevande:

Tamiflu sospensione orale può essere preso con o senza cibo, anche se si consiglia di prendere Tamiflu con il cibo per ridurre l'eventualità di sentirsi o stare male (nausea o vomito). Può anche essere preso con un sorso d'acqua.

Gravidanza

I possibili effetti di Tamiflu sul nascituro non sono noti. Deve informare il medico se è incinta, se potrebbe esserlo o se sta cercando di rimanere incinta, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

Allattamento

Gli effetti sui lattanti non sono noti. Se sta allattando informi il medico, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Tamiflu influisce poco o per nulla sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Assunzione di altri medicinali:

Tamiflu può essere preso con paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina). Tamiflu non dovrebbe alterare l'efficacia di altri medicinali. Se le è stato prescritto Tamiflu, deve comunque informare il medico o il farmacista se sta assumendo, o ha assunto di recente, altri medicinali, anche quelli acquistati senza prescrizione.

Ci sono interazioni con la vaccinazione antinfluenzale?

Tamiflu non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale. Tamiflu non modifica l'efficacia del vaccino antinfluenzale. Tamiflu può essere prescritto dal medico anche se si è ricevuta una vaccinazione antinfluenzale.

3. COME PRENDERE TAMIFLU

Prenda sempre Tamiflu seguendo esattamente le istruzioni del medico. Prenda Tamiflu appena le viene prescritto poiché ciò la aiuterà a rallentare la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo. Se vuole avere più informazioni su questo farmaco, chiedi al medico o al farmacista.

Quanto Tamiflu deve essere dato ai bambini (da 1 a 13 anni di età)

Trattamento

Deve dare al suo bambino la quantità di sospensione orale prescritta del medico.

La dose consueta per il trattamento dell'influenza nei bambini dipende dal peso del bambino (veda la tabella sottostante):

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni (trattamento)
Minore o uguale a 15 kg	30 mg due volte al giorno
Superiore a 15 kg e fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno
Superiore a 23 kg e fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno
Superiore a 40 kg	75 mg due volte al giorno (75 mg sono costituiti da una dose da 30 mg più una dose da 45 mg)

Prevenzione (bambini di 13 anni di età o più)

Tamiflu può essere usato anche per la prevenzione dell'influenza. Quando usato per prevenire l'influenza, Tamiflu deve essere assunto una volta al giorno. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione. Il medico le consiglierà per quanto tempo deve continuare a prendere Tamiflu se le è stato prescritto per prevenire l'influenza.

Quanto Tamiflu deve essere dato agli adulti e agli adolescenti (ragazzi di 13 anni di età o più)

Adulti e adolescenti possono usare la sospensione al posto delle capsule.

Trattamento

Solitamente, il medico le prescriverà una dose di 75 mg di Tamiflu due volte al giorno per cinque giorni.

Prevenzione

Solitamente, il medico le prescriverà una dose di 75 mg di Tamiflu una volta al giorno. Il medico le consiglierà per quanto tempo è necessario che lei prenda Tamiflu.

Una singola dose di Tamiflu da 75 mg corrisponde a due dosi della sospensione: una dose da 30 mg e una dose da 45 mg.

a) COME PREPARARE LA SOSPENSIONE ORALE

*La sospensione orale potrebbe essere stata preparata dal farmacista quando lei ha ritirato il medicinale prescritto. Comunque se così non è stato, può farlo facilmente da sé. **E' necessario preparare la sospensione una sola volta**, all'inizio del trattamento. In seguito tutto quello che deve fare è agitare bene la sospensione e prendere esattamente la dose raccomandata.*

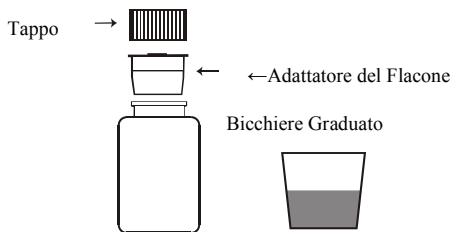


Figura 1

1. Picchiettare gentilmente il flacone chiuso diverse volte per disperdere la polvere.

- Misurare 52 ml di acqua riempiendo il bicchiere graduato fino al livello indicato (il bicchiere graduato è incluso nella confezione). **Deve usare sempre 52 ml di acqua**, indipendentemente dalla dose raccomandata che sta per prendere.
- Versare tutti i 52 ml di acqua nel flacone, richiudere il flacone e agitare bene il flacone chiuso per 15 secondi.
- Rimuovere il tappo e inserire l'adattatore nel collo del flacone.
- Porre saldamente il tappo sul flacone che ora ha incluso l'adattatore. Questo assicurerà che l'adattatore sia inserito nel flacone nella posizione corretta.

b) COME MISURARE E SOMMINISTRARE UNA DOSE DI SOSPENSIONE ORALE

Agitare bene la sospensione orale di Tamiflu prima dell'uso!

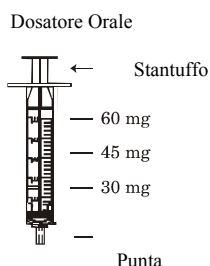


Figura 2



Figura 3

Come misurare la corretta quantità di sospensione:

- Agitare bene il flacone chiuso di Tamiflu sospensione orale prima dell'uso.
- Prendere il dosatore (vedere figura 2) e spingere lo stantuffo fino in fondo verso la punta del dosatore. Per misurare la dose corretta deve sempre essere usato il dosatore fornito con il medicinale.
- Togliere il tappo dal flacone della sospensione orale.
- Inserire la punta del dosatore nell'adattatore del flacone.
- Capovolgere l'insieme (flacone più dosatore) (vedere figura 3).
- Tirare lentamente lo stantuffo fino alla tacca che indica la dose necessaria.
- Raddrizzare l'insieme.
- Rimuovere lentamente il dosatore dal flacone.
- Rilasciare la sospensione direttamente in bocca premendo lo stantuffo del dosatore. Deglutire la medicina. Può bere o mangiare qualcosa dopo aver preso il medicinale.
- Subito dopo la somministrazione, smontare il dosatore e sciacquare entrambi i componenti del dosatore con acqua corrente.

Se prende più Tamiflu di quanto deve: consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Se si è dimenticato di prendere Tamiflu: prenda la dose dimenticata non appena possibile, ma non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Effetti quando si interrompe l'uso di Tamiflu: non vi sono effetti indesiderati quando Tamiflu viene interrotto prima del parere del medico. Se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Tamiflu può avere effetti indesiderati.

- Effetti indesiderati comuni di Tamiflu

Gli effetti indesiderati più comuni di Tamiflu sono nausea, vomito e mal di stomaco. Questi effetti indesiderati compaiono per la maggior parte solo dopo la prima dose del farmaco e generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento. La frequenza di questi effetti è ridotta se il farmaco viene preso col cibo.

- **Effetti indesiderati meno comuni di Tamiflu**

Molto raramente sono state riportate reazioni allergiche cutanee e disturbi della funzionalità epatica.

Bambini (da 1 a 12 anni)

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono diarrea, otite, polmonite, sinusite, bronchite, peggioramento di asma preesistente, sanguinamento dal naso, disturbi all'orecchio, dermatite, ingrossamento dei linfonodi e congiuntivite.

Adulti e adolescenti (ragazzi di 13 anni di età o più)

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono nausea, diarrea, bronchite, vertigini, affaticamento, mal di testa e disturbi del sonno.

Se lei o suo figlio state male spesso, deve informare il medico. Deve informare il medico anche se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE TAMIFLU

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Dopo ricostituzione, conservare la sospensione a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero). Non utilizzare Tamiflu polvere per sospensione orale dopo la data di scadenza (Scad.) riportata sulla scatola.

Dopo ricostituzione, la sospensione non deve essere utilizzata per più di 10 giorni.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See United Kingdom)

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd
Tel: + 372 - 6 112 401

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Thorarensen Lyf ehf
Tel: +354 530 7100

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Hoffmann-La Roche Ltd
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 608 18 88

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

Hoffmann-La Roche, Ltd., o.z.
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

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}