

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule
Tamiflu 45 mg tvrde kapsule
Tamiflu 75 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 30 mg oseltamivira.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 45 mg oseltamivira.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 75 mg oseltamivira.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula se sastoji od svjetložutog neprozirnog tijela s natpisom "ROCHE" i svijetložute neprozirne kapice s natpisom "30 mg". Natpisi su plave boje.

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula se sastoji od sivog neprozirnog tijela s natpisom "ROCHE" i sive neprozirne kapice s natpisom "45 mg". Natpisi su plave boje.

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula se sastoji od sivog neprozirnog tijela s natpisom "ROCHE" i svjetložute neprozirne kapice s natpisom "75 mg". Natpisi su plave boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje gripe

Tamiflu je indiciran u odraslih i djece, uključujući terminsku novorođenčad, koji imaju simptome tipične za gripu kada je virus gripe raširen u zajednici. Dokazana je djelotvornost ako se liječenje započne unutar dva dana od pojave prvih simptoma.

Prevenција gripe

- Prevenција u odraslih i djece s navršenom 1 godinom i starije, nakon kontakta s osobom oboljelom od gripe koja je klinički dijagnosticirana, u vrijeme kada virus gripe kruži zajednicom.
- Prikladnost upotrebe lijeka Tamiflu za prevenciju gripe određuje se za svaki slučaj zasebno, na temelju okolnosti i populacije koja zahtijeva zaštitu. U iznimnim slučajevima (primjerice, u slučaju nepodudarnosti sojeva virusa koji cirkuliraju i sojeva virusa koji su u cjepivu te u slučaju pandemije) može se razmotriti sezonska prevencija u odraslih i djece s navršenom jednom godinom ili starije.

- Tamiflu je indiciran za prevenciju gripe u dojenčadi mlađe od 1 godine nakon njihove izloženosti virusu gripe tijekom pandemije (vidjeti dio 5.2).

Tamiflu nije zamjena za cijepljenje protiv gripe.

O primjeni antivirusnih lijekova za liječenje i prevenciju gripe treba odlučiti na temelju službenih preporuka. Prilikom donošenja odluke o upotrebi oseltamivira za liječenje i prevenciju gripe treba uzeti u obzir saznanja o svojstvima cirkulirajućeg virusa gripe, dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijek protiv gripe za svaku sezonu i utjecaj bolesti u različitim geografskim područjima i populacijama bolesnika (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tamiflu tvrde kapsule i Tamiflu suspenzija su bioekvivalentni pripravci. Doze od 75 mg mogu se primijeniti kao:

- jedna kapsula od 75 mg ili
- jedna kapsula od 30 mg plus jedna kapsula od 45 mg ili
- jedna doza od 30 mg plus jedna doza od 45 mg suspenzije.

Tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju (6 mg/ml) je proizvod kojem se daje prednost kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula, ili ako su potrebne manje doze lijeka.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 i više godina

Liječenje: Preporučena peroralna doza oseltamivira za adolescente (u dobi od 13 do 17 godina) i odrasle iznosi 75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana.

Tjelesna težina	Preporučena doza tijekom 5 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana* Imunokompromitirani bolesnici
> 40 kg	75 mg dvaput dnevno	75 mg dvaput dnevno

*Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitiranih odraslih i adolescentnih bolesnika iznosi 10 dana. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Liječenje treba započeti što je prije moguće, unutar prva dva dana po izbijanju simptoma gripe.

Prevencija nakon izloženosti virusu: Preporučena doza za prevenciju gripe nakon bliskog kontakta sa zaraženom osobom za adolescente (u dobi od 13 do 17 godina) i odrasle iznosi 75 mg oseltamivira jednom dnevno tijekom 10 dana.

Tjelesna težina	Preporučena doza tijekom 10 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana Imunokompromitirani bolesnici
> 40 kg	75 mg jednom dnevno	75 mg jednom dnevno

Liječenje treba započeti što prije, unutar dva dana nakon kontakta sa zaraženom osobom.

Prevencija tijekom epidemije gripe u zajednici: Preporučena doza za prevenciju gripe tijekom izbijanja epidemije u zajednici iznosi 75 mg oseltamivira jednom dnevno tijekom najviše 6 tjedana (odnosno najviše 12 tjedana u imunokompromitiranih bolesnika; vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Za dojenčad i djecu u dobi od 1 godine ili stariju na raspolaganju su Tamiflu 30 mg, 45 mg i 75 mg kapsule i oralna suspenzija.

Liječenje: Za dojenčad i djecu u dobi od 1 godine i stariju su preporučena sljedeća doziranja prilagođena tjelesnoj težini:

Tjelesna težina	Preporučena doza tijekom 5 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana* Imunokompromitirani bolesnici
10 kg do 15 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno
> 15 kg do 23 kg	45 mg dvaput dnevno	45 mg dvaput dnevno
> 23 kg do 40 kg	60 mg dvaput dnevno	60 mg dvaput dnevno
> 40 kg	75 mg dvaput dnevno	75 mg dvaput dnevno

*Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitirane djece (u dobi od ≥ 1 godine) iznosi 10 dana. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Liječenje treba započeti što je prije moguće, unutar prva dva dana po izbijanju simptoma gripe.

Prevenција nakon izloženosti virusu: Preporučena preventivna doza lijeka Tamiflu nakon izloženosti virusu iznosi:

Tjelesna težina	Preporučena doza tijekom 10 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana Imunokompromitirani bolesnici
10 kg do 15 kg	30 mg jednom dnevno	30 mg jednom dnevno
> 15 kg do 23 kg	45 mg jednom dnevno	45 mg jednom dnevno
> 23 kg do 40 kg	60 mg jednom dnevno	60 mg jednom dnevno
> 40 kg	75 mg jednom dnevno	75 mg jednom dnevno

Prevenција tijekom epidemije gripe u zajednici: Prevenција tijekom epidemije gripe nije ispitivana u djece mlađe od 12 godina.

Dojenčad u dobi od 0 do 12 mjeseci

Liječenje: Preporučena terapijska doza za dojenčad u dobi od 0 do 12 mjeseci iznosi 3 mg/kg dvaput dnevno. Preporuka se temelji na farmakokinetičkim podacima kao i podacima o sigurnosti primjene, koji ukazuju da ova doza u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci osigurava koncentracije predlijeka i aktivnog metabolita u plazmi za koje se pretpostavlja da će biti klinički djelotvorne, uz sigurnosni profil usporediv s onim zabilježenim u starije djece i odraslih (vidjeti dio 5.2). Za liječenje dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci preporučeno je sljedeće doziranje:

Tjelesna težina*	Preporučena doza tijekom 5 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana** Imunokompromitirani bolesnici
3 kg	9 mg dvaput dnevno	9 mg dvaput dnevno
4 kg	12 mg dvaput dnevno	12 mg dvaput dnevno
5 kg	15 mg dvaput dnevno	15 mg dvaput dnevno
6 kg	18 mg dvaput dnevno	18 mg dvaput dnevno
7 kg	21 mg dvaput dnevno	21 mg dvaput dnevno
8 kg	24 mg dvaput dnevno	24 mg dvaput dnevno
9 kg	27 mg dvaput dnevno	27 mg dvaput dnevno
10 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno

* Ova tablica ne može sadržavati sve moguće težine u ovoj populaciji. Za sve bolesnike mlađe od 1 godine dozu treba određivati na bazi 3 mg/kg, bez obzira na težinu bolesnika.

Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitirane dojenčadi (u dobi od 0 do 12 mjeseci) iznosi **10 dana. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Liječenje treba započeti što je prije moguće, unutar prva dva dana po izbijanju simptoma gripe.

Ova preporuka za doziranje nije namijenjena za nedonoščad to jest dojenčad postkonceptijske dobi manje od 36 tjedana. Nema dovoljno podataka za ovakve bolesnike u kojih može biti potrebno drugačije doziranje zbog nezrelosti fizioloških funkcija.

Prevenција nakon izloženosti virusu: Tijekom izbijanja pandemije gripe preporučena doza za prevenciju gripe u dojenčadi mlađe od 1 godine iznosi pola dnevne terapijske doze. Preporuka se temelji na kliničkim podacima za dojenčad i djecu u dobi od 1 ili više godina i odrasle, prema kojima je polovica dnevne terapijske doze klinički djelotvorna za prevenciju gripe. Kod prevencije gripe za dojenčad u dobi od 0 do 12 mjeseci preporučeno je sljedeće doziranje (vidjeti dio 5.2 za simulaciju izloženosti virusu):

Dob	Preporučena doza tijekom 10 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana Imunokompromitirani bolesnici
0 – 12 mjeseci	3 mg/kg jednom dnevno	3 mg/kg jednom dnevno

Ove preporuke za doziranje nisu namijenjene za nedonošćad, to jest dojenčad postkonceptijske dobi manje od 36 tjedana. Nema dovoljno podataka za ovakve bolesnike u kojih može biti potrebno drugačije doziranje zbog nezrelosti fizioloških funkcija.

Prevenција tijekom epidemije gripe u zajednici: Prevenција tijekom epidemije gripe nije ispitivana u djece u dobi od 0 do 12 mjeseci.

Za upute o “ex tempore” pripremi lijeka vidjeti dio 6.6.

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavati dozu ni za liječenje ni za prevenciju. U djece s poremećajem jetrene funkcije nisu provedena ispitivanja.

Oštećenje bubrežne funkcije

Liječenje gripe: U odraslih i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se prilagodba doze. Preporučene doze navedene su u sljedećoj tablici.

Klirens kreatinina	Preporučena doza za liječenje
> 60 (ml/min)	75 mg dvaput dnevno
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (suspencija ili kapsule) dvaput dnevno
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (suspencija ili kapsule) jednom dnevno
≤ 10 (ml/min)	ne preporučuje se (podaci nisu dostupni)
bolesnici na hemodijalizi	30 mg nakon svake hemodijalize
bolesnici na peritonejskoj dijalizi*	30 mg (suspencija ili kapsule) jednokratna doza

* Podaci dobiveni u ispitivanjima bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD); očekuje se da će klirens oseltamivirkarboksilata biti veći ako se primjenjuje automatizirana peritonejska dijaliza (APD). Ako nefrolog smatra potrebnim, može se promijeniti oblik liječenja s automatizirane na kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu.

Prevenција gripe: U odraslih i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se prilagodba doze, prema sljedećoj tablici.

Klirens kreatinina	Preporučena doza za prevenciju
> 60 (ml/min)	75 mg jednom dnevno
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (suspenzija ili kapsule) jednom dnevno
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (suspenzija ili kapsule) svaki drugi dan
≤ 10 (ml/min)	ne preporučuje se (podaci nisu dostupni)
bolesnici na hemodijalizi	30 mg nakon svake druge hemodijalize
bolesnici na peritonejskoj dijalizi*	30 mg (suspenzija ili kapsule) jednom tjedno

* Podaci dobiveni u ispitivanjima bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD); očekuje se da će klirens oseltamivirkarboksilata biti veći ako se primjenjuje automatizirana peritonejska dijaliza (APD). Ako nefrolog smatra potrebnim, može se promijeniti oblik liječenja s automatizirane na kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu.

Nema dovoljno kliničkih podataka u dojenčadi i djece (u dobi od 12 godina i mlađe) s oštećenjem bubrežne funkcije da bi se mogle dati preporuke za doziranje.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze osim ako nema dokaza o umjerenom ili teškom oštećenju bubrežne funkcije.

Imunokompromitirani bolesnici

Liječenje: Preporučeno trajanje liječenja gripe u imunokompromitiranih bolesnika iznosi 10 dana (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Nije potrebno prilagođavati dozu. Liječenje treba započeti što je prije moguće, unutar prva dva dana po izbijanju simptoma gripe.

Profilaksa sezonske gripe: Kod imunokompromitiranih bolesnika evaluirano je dulje vrijeme trajanja profilakse sezonske gripe, do 12 tjedana (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primjene

Peroralna primjena.

Bolesnici koji ne mogu progutati kapsule, mogu primiti odgovarajuće doze Tamiflu suspenzije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oseltamivir je učinkovit samo protiv bolesti uzrokovane virusima gripe. Nema dokaza o djelotvornosti oseltamivira za bilo koje bolesti uzrokovane drugim uzročnicima (vidjeti dio 5.1).

Tamiflu nije zamjena za cijepljenje protiv gripe. Primjena lijeka Tamiflu ne smije utjecati na odluku o godišnjem cijepljenju pojedinaca protiv gripe. Zaštita od gripe traje samo dok se Tamiflu uzima. Tamiflu treba koristiti za liječenje i prevenciju gripe samo ako se na temelju pouzdanih epidemioloških podataka može zaključiti da virus gripe kruži zajednicom.

Pokazalo se da je osjetljivost cirkulirajućih sojeva virusa gripe na oseltamivir vrlo promjenjiva (vidjeti dio 5.1). Zbog toga, prilikom odlučivanja o upotrebi lijeka Tamiflu, propisivači moraju uzeti u obzir najnovije dostupne informacije o obrascima osjetljivosti trenutno cirkulirajućih virusa na oseltamivir.

Teška popratna medicinska stanja

Nisu dostupne informacije o sigurnosti i djelotvornosti oseltamivira u bolesnika u bilo kojem medicinski ozbiljnom ili nestabilnom stanju za koje može biti potrebna hospitalizacija.

Imunokompromitirani bolesnici

Djelotvornost oseltamivira u liječenju ili profilaksi gripe u imunokompromitiranih bolesnika nije sa sigurnošću utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Srčana bolest / bolest dišnog sustava

Djelotvornost oseltamivira u liječenju osoba s kroničnom srčanom i/ili bolešću dišnog sustava nije utvrđena. U skupini tih bolesnika nije primijećena razlika u učestalosti pojave komplikacija između bolesnika liječenih oseltamivirom ili onih liječenih placebom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Trenutno nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla dati preporuka doze za nedonošćad (< 36 tjedana postkonceptijske dobi).

Teško oštećenje bubrežne funkcije

Prilagodba doze preporučuje se za liječenje i prevenciju gripe u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) i odraslih osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Za dojenčad i djecu (u dobi od 1 godine i stariju) s oštećenjem bubrežne funkcije nije dostupno dovoljno kliničkih podataka da bi se mogle dati preporuke o doziranju (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Neuropsihijatrijski događaji

Neuropsihijatrijski događaji su prijavljivani tijekom primjene lijeka Tamiflu u oboljelih od gripe, posebno u djece i adolescenata. Takvi događaji su se također javljali u oboljelih od gripe koji nisu uzimali oseltamivir. Bolesnike treba pomno nadzirati radi promjena u ponašanju, a koristi i rizike nastavka liječenja treba pažljivo procijeniti za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička svojstva oseltamivira, kao što su slabo vezanje za proteine i metabolizam neovisan o CYP450 i glukuronidazi (vidjeti dio 5.2), upućuju na to da putem tih mehanizama nisu vjerojatne klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

Probenecid

Nije potrebna prilagodba doze ako se Tamiflu primjenjuje istodobno s probenecidom u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Istodobna primjena probenecida, potentnog inhibitora anionskog puta renalne tubularne sekrecije, rezultira približno dvostrukim povećanjem razine aktivnog metabolita oseltamivira.

Amoksicilin

Oseltamivir nema kinetičke interakcije s amoksicilinom, koji se izlučuje istim putem, što upućuje na to da je interakcija oseltamivira tim putem slaba.

Eliminacija putem bubrega

Klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koje bi uključivale kompeticiju za renalnu tubularnu sekreciju nisu vjerojatne zbog poznate sigurnosne širine većine tih lijekova, eliminacijskih karakteristika aktivnog metabolita (glomerularna filtracija i anionska tubularna sekrecija) te kapaciteta izlučivanja tih puteva. Međutim, oseltamivir se mora propisivati s oprezom osobama koje istodobno uzimaju lijekove uske terapijske širine koji se izlučuju na isti način (primjerice klorpropamid, metotreksat, fenilbutazon).

Dodatni podaci

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije oseltamivira ni njegovog glavnog metabolita pri istodobnoj primjeni oseltamivira i paracetamola, acetilsalicilatne kiseline, cimetidina, antacida (magnezijevi i aluminijevi hidroksidi te kalcijevi karbonati), rimantadina ili varfarina (u bolesnika na stabilnoj terapiji varfarinom i bez gripe).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Gripa je povezana sa štetnim ishodima za trudnoću i plod, uz rizik od značajnih urođenih malformacija, uključujući urođene srčane greške. Velika količina podataka o trudnicama izloženima oseltamiviru iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet i opservacijskih ispitivanja (više od 1000 ishoda trudnoća izloženih lijeku tijekom prvog tromjesečja) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost oseltamivira ni njegovu toksičnost za plod/novorođenče.

Međutim, u jednom opservacijskom ispitivanju, iako ukupni rizik od malformacija nije bio povećan, rezultati za značajne urođene srčane greške dijagnosticirane unutar 12 mjeseci nakon rođenja nisu omogućavali donošenje čvrstih zaključaka. U tom je ispitivanju stopa značajnih urođenih srčanih grešaka nakon izlaganja oseltamiviru tijekom prvog tromjesečja iznosila 1,76% (7 dojenčadi od 397 trudnoća), u odnosu na 1,01% kod neizloženih trudnoća u općoj populaciji (omjer izgleda: 1,75; interval pouzdanosti od 95%: 0,51 - 5,98). Klinički značaj ovog nalaza nije jasan jer je ispitivanje imalo ograničenu statističku snagu. Isto tako, ovo je ispitivanje bilo premalo da bi se pouzdano procijenile pojedinačne vrste značajnih malformacija; osim toga, žene izložene oseltamiviru i one koje mu nisu bile izložene nije bilo moguće posve usporediti, osobito s obzirom na to jesu li imale gripu ili ne.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Tamiflu u trudnoći može se razmotriti ako je to potrebno i nakon razmatranja dostupnih informacija o sigurnosti i koristi (za podatke o koristi u trudnica vidjeti 'Liječenje gripe u trudnica' u dijelu 5.1) i podataka o patogenosti cirkulirajućeg soja virusa gripe.

Dojenje

U ženki štakora se u laktacijskom razdoblju oseltamivir i njegov aktivni metabolit izlučuju u mlijeko. Dostupni su vrlo ograničeni podaci za dojenčad koja se hranila mlijekom majki koje su uzimale oseltamivir kao i o izlučivanju oseltamivira u majčino mlijeko. Prema ograničenim podacima oseltamivir i njegov aktivni metabolit nađeni su u majčinom mlijeku, no u niskim koncentracijama koje bi rezultirale subterapijskom dozom u dojenčeta. Uzimajući u obzir ovaj podatak, patogenost cirkulirajućeg soja virusa gripe i opće stanje dojilje, može se razmotriti primjena oseltamivira ukoliko postoji jasna očekivana korist za dojilje.

Plodnost

Na temelju nekliničkih podataka nema dokaza da Tamiflu utječe na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tamiflu ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan profil sigurnosti lijeka Tamiflu temelji se na podacima prikupljenima od 6049 bolesnika u odrasloj ili adolescentnoj dobi i 1473 pedijatrijska bolesnika koji su primali Tamiflu ili placebo za liječenje gripe te podacima prikupljenima od 3990 bolesnika u odrasloj ili adolescentnoj dobi i 253 pedijatrijska bolesnika koji su primali Tamiflu ili placebo ili nisu primali terapiju radi profilakse gripe u sklopu kliničkih ispitivanja. Uz to je 245 imunokompromitiranih bolesnika (uključujući 7 adolescenata i 39 djece) primilo Tamiflu za liječenje gripe, dok je 475 imunokompromitiranih bolesnika (uključujući 18 djece, od kojih je 10 primalo Tamiflu, a 8 placebo) primilo Tamiflu ili placebo radi profilakse gripe.

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih bolesnika i adolescenata bile su mučnina i povraćanje u ispitivanjima liječenja te mučnina u ispitivanjima prevencije. U većini slučajeva, navedene nuspojave su se pojavile jednokratno, prvi ili drugi dan uzimanja lijeka i spontano su nestajale unutar 1-2 dana. Najčešće prijavljena nuspojava u djece bilo je povraćanje. U većine bolesnika te nuspojave nisu uzrokovale prekid primjene lijeka Tamiflu.

U razdoblju nakon stavljanja oseltamivira u promet rijetko su zabilježene sljedeće ozbiljne nuspojave: anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, poremećaji jetre (fulminantni hepatitis, poremećaj jetrene funkcije i žutica), angioneurotski edem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, krvarenje u probavnom sustavu i neuropsihijatrijski poremećaji. (Za neuropsihijatrijske poremećaje, vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u sljedećim tablicama razvrstane su prema učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave su uključene u odgovarajuću kategoriju na temelju grupne analize kliničkih ispitivanja.

Liječenje i prevencija gripe u odraslih i adolescenata:

U Tablici 1 navedene su nuspojave koje su u ispitivanjima liječenja i prevencije u odraslih i adolescenata pri preporučenoj dozi (75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana za liječenje, odnosno 75 mg jednom dnevno tijekom najdulje 6 tjedana za profilaksu) bile najučestalije.

Sigurnosni profil zabilježen u osoba koje su primale preporučenu Tamiflu dozu za profilaksu (75 mg jednom dnevno tijekom najdulje 6 tjedana) bio je kvalitativno sličan onomu zabilježenom u ispitivanjima liječenja usprkos duljem uzimanju lijeka u ispitivanjima profilakse.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u ispitivanjima liječenja i prevencije gripe lijekom Tamiflu u odraslih i adolescenata ili nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		bronhitis, herpes simplex, nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih putova, sinusitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava				trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti	anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije
Psihijatrijski poremećaji				agitacija, abnormalno ponašanje, anksioznost, konfuzija, deluzije, delirij, halucinacije, noćne more, samoozljeđivanje
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	nesanica	promijenjena razina svijesti, konvulzije	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji oka				smetnje vida
Srčani poremećaji			srčana aritmija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		kašalj, grlobolja, rinoreja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem dijelu abdomena), dispepsija		gastrointestinalna krvarenja, hemoragični kolitis
Poremećaji jetre i žuči			povišene razine jetrenih enzima	fulminantni hepatitis, zatajenje jetre, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			ekcem, dermatitis, osip, urtikarija	angioneurotski edem, multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, omaglica (uključujući vrtoglavicu), umor, pireksija, bol u udovima		

Liječenje i prevencija gripe u djece:

U kliničkim ispitivanjima primjene oseltamivira u liječenju gripe sudjelovalo je ukupno 1473 djece (uključujući inače zdravu djecu u dobi od 1 do 12 godina i djecu oboljelu od astme u dobi od 6 do 12 godina). Od njih je 851 dijete primalo oseltamivir oralnu suspenziju. Ukupno je 158 djece primalo preporučenu Tamiflu dozu jednom dnevno i to u ispitivanju profilakse nakon izlaganja virusu u kućanstvima (n = 99), u 6-tjednoj pedijatrijskoj studiji sezonske profilakse (n = 49) te u 12-tjednoj pedijatrijskoj studiji sezonske profilakse u imunokompromitiranih bolesnika (n = 10) .

U Tablici 2 prikazane su najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima.

Tablica 2 Najčešće nuspojave zabilježene u ispitivanjima liječenja i prevencije gripe lijekom Tamiflu u djece (doziranje na temelju dobi/tjelesne težine [30 mg do 75 mg jednom dnevno])

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		otitis media		
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		
Poremećaji oka		konjunktivitis (uključujući crvenilo, iscjedak i bol u oku)		
Poremećaji uha i labirinta		bol u uhu	poremećaj bubnjica	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj, kongestija nosa	rinoreja		
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem dijelu abdomena), dispepsija, mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			dermatitis (uključujući alergijski i atopijski dermatitis)	

Opis odabranih nuspojava

Psihijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava

Gripu se može povezati s brojnim neurološkim simptomima i promjenama ponašanja koje mogu obuhvaćati događaje poput halucinacija, delirija i abnormalnog ponašanja, koji u nekim slučajevima mogu imati smrtni ishod. Ovi događaji mogu nastupiti kod encefalitisa ili encefalopatije, ali se mogu javiti i bez očite teške bolesti.

U oboljelih od gripe koji su primali Tamiflu, u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su konvulzije i delirij (uključujući simptome kao što su promijenjena razina svijesti, konfuzija, abnormalno ponašanje, deluzije, halucinacije, agitacija, anksioznost i noćne more), koji su u vrlo malom broju slučajeva doveli do samoozljeđivanja ili smrti. Ovi su događaji zabilježeni prvenstveno u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata i često su iznenada započinjali i brzo prestajali. Doprinos lijeka Tamiflu pri tome nije poznat. Ovakvi neuropsihijatrijski događaji također su zabilježeni u oboljelih od gripe koji nisu uzimali Tamiflu.

Poremećaji jetre i žuči

Poremećaji jetre i žuči, uključujući hepatitis i povišenu razinu jetrenih enzima u bolesnika sa bolešću sličnom gripu. Ovi slučajevi uključuju i fulminantni hepatitis i zatajenje jetre sa smrtnim ishodom.

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dojenčad mlađa od godine dana)

U dva ispitivanja provedena s ciljem određivanja obilježja farmakokinetike, farmakodinamike i sigurnosnog profila terapije oseltamivrom u 135 djece zaražene gripom mlađe od jedne godine, sigurnosni je profil bio sličan među kohortama različite dobi, a najčešće prijavljene nuspojave bile su

povraćanje, proljev i pelenski osip (vidjeti dio 5.2). Nedostatni su podaci za dojenčad postkonceptijske dobi manje od 36 tjedana.

Dostupni podaci o sigurnosti oseltamivira primijenjenog za liječenje gripe u dojenčadi mlađe od godinu dana, prikupljeni iz prospektivnih i retrospektivnih opservacijskih ispitivanja (u koja je bilo uključeno više od 2400 dojenčadi te dobne skupine), pretragom epidemioloških baza podataka i postmarketinških izvještaja, ukazuju da je profil sigurnosti u dojenčadi mlađe od godine dana sličan utvrđenom profilu sigurnosti za djecu od godine dana i stariju.

Starije osobe i bolesnici s kroničnim srčanim bolestima i/ili bolestima dišnog sustava

Populacija uključena u ispitivanja liječenja gripe sastojala se od inače zdravih odraslih osoba/adolescenata i „rizičnih“ bolesnika (bolesnika s povećanim rizikom za razvoj komplikacija povezanih s gripom kao što su starije osobe i bolesnici s kroničnim bolestima srca ili dišnog sustava). Profil sigurnosti u „rizičnih“ bolesnika općenito je bio kvalitativno sličan onomu u inače zdravih odraslih osoba ili adolescenata.

Imunokompromitirani bolesnici

Liječenje gripe u imunokompromitiranih bolesnika ocjenjivalo se u dvama ispitivanjima u kojima su bolesnici primali Tamiflu u standardnoj ili visokoj (dvostruko ili trostruko) dozi (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil lijeka Tamiflu opažen u ovim ispitivanjima bio je u skladu s onim opaženim u prethodnim kliničkim ispitivanjima u kojima se Tamiflu primjenjivao za liječenje gripe u bolesnika svih dobnih skupina koji nisu bili imunokompromitirani (bolesnici koji su inače bili zdravi ili „rizični“ bolesnici [tj. oni s bolestima dišnog sustava i/ili srčanim bolestima kao komorbiditetom]). Najčešće prijavljena nuspojava u imunokompromitirane djece bilo je povraćanje (28%).

U 12-tjednom ispitivanju profilakse provedenom na 475 imunokompromitiranih bolesnika, uključujući 18 djece u dobi od 1 do 12 godina i starije, profil sigurnosti u 238 bolesnika koji su primali oseltamivir bio je u skladu s ranije opaženim profilom u kliničkim ispitivanjima profilaktičke primjene lijeka Tamiflu.

Djeca koja boluju od bronhalne astme

Profil nuspojava u djece koja boluju od bronhalne astme bio je kvalitativno sličan onomu u inače zdrave djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zaprimljene su prijave o predoziranju lijekom Tamiflu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nisu prijavljene nuspojave.

Narav i distribucija nuspojava prijavljenih nakon predoziranja bile su podjednake onima kod primjene terapijskih doza lijeka Tamiflu, koje su opisane u dijelu 4.8 Nuspojave.

Nije poznat specifični antidot.

Pedijatrijska populacija

Predoziranje je češće zabilježeno u djece nego u odraslih i adolescenata. Potreban je oprez kod pripreme Tamiflu oralne suspenzije i davanja pripravaka lijeka Tamiflu djeci.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sustavnu primjenu, inhibitori neuraminidaze; ATK oznaka: J05AH02

Osetamivirfosfat je predlijek aktivnog metabolita (oseltamivirkarboksilata). Aktivni metabolit selektivni je inhibitor enzima neuraminidaze virusa gripe, glikoproteina koji se nalazi na površini viriona. Aktivnost enzima virusne neuraminidaze važna je i za ulazak virusa u nezaražene stanice i za oslobađanje tek formiranih virusnih čestica iz zaraženih stanica te za daljnje širenje virusa u tijelu.

Osetamivirkarboksilat inhibira neuraminidazu virusa gripe A i B *in vitro*. Osetamivirfosfat inhibira infekciju virusom gripe i replikaciju virusa *in vitro*. Osetamivir uzet peroralno inhibira replikaciju virusa gripe A i B i njihovu patogenost *in vivo* na životinjskim modelima infekcije gripom, pri antivirusnoj izloženosti sličnoj onoj koju čovjek postiže uz 75 mg osetamivira dvaput dnevno.

Antivirusna aktivnost osetamivira za gripu A i B potvrđena je eksperimentalnim ispitivanjima na zdravim ispitanicima.

IC₅₀ vrijednosti osetamivira za enzim neuraminidazu, kretale su se kod klinički izolirane gripe A, u rasponu od 0,1 nM do 1,3 nM, a za gripu B su iznosile 2,6 nM. Za gripu B su u objavljenim kliničkim ispitivanjima opažene i veće vrijednosti IC₅₀, do medijana od 8,5 nM.

Klinička ispitivanja

Liječenje infekcije gripom

Ova se indikacija temelji na kliničkim ispitivanjima gripe koja se prirodno pojavljivala, u kojima je predominantna bila infekcija gripom A.

Osetamivir je djelotvoran samo protiv bolesti uzrokovane virusom gripe. Stoga se prikazuju samo statistički podaci koji se odnose na osobe zaražene virusom gripe. U kliničkoj studiji koja je uključivala influenza-pozitivne i influenza-negativne ispitanike (s namjerom liječenja; engl. ITT = *intention to treat*), primarna se djelotvornost smanjivala razmjerno broju influenza-negativnih ispitanika. U ukupno liječenoj populaciji, infekcija virusom gripe potvrđena je u 67 % (raspon 46 % do 74 %) bolesnika uključenih u ispitivanje. Među starijim ispitanicima bilo je 64 % influenza-pozitivnih, a među onima s kroničnim srčanim ili respiratornim oboljenjima bilo je 62 % influenza-pozitivnih. U svim fazama III kliničkih ispitivanja bolesnici su uključivani u ispitivanje samo u vrijeme kada je gripa kružila lokalnom zajednicom.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji: Bolesnici su uključivani u istraživanje ako su se prijavili najkasnije 36 sati od izbijanja prvih simptoma, ako su imali temperaturu $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, koju je pratio barem jedan respiratorni simptom (kašalj, nazalni simptomi ili grlobolja) i barem jedan sustavni simptom (bol u mišićima, zimica/znojenje, opća slabost, umor ili glavobolja). U skupnim analizama svih influenza-pozitivnih odraslih i adolescenata (N = 2413) uključenih u ispitivanja liječenja, osetamivir je u dozi od 75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana smanjio medijan trajanja gripe za približno jedan dan, odnosno s 5,2 dana (95% CI 4,9 - 5,5 dana) u skupini koja je primala placebo, na 4,2 dana u skupini koja se liječila osetamivirom (95 % CI 4,0 - 4,4 dana; $p \leq 0,0001$).

Udio ispitanika u kojih su se razvile specifične komplikacije donjih dišnih putova (uglavnom bronhitis) koje su se morale liječiti antibioticima, smanjio se s 12,7 % (135/1063) u skupini koja je primala placebo, na 8,6 % (116/1350) u skupini koja se liječila osetamivirom ($p = 0,0012$).

Liječenje gripe u visokorizičnoj populaciji: Medijan trajanja gripe u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u osoba s kroničnim srčanim i/ili respiratornim oboljenjima koje su primale oseltamivir dvaput dnevno po 75 mg tijekom 5 dana nije se značajno smanjio. Ukupno trajanje vrućice smanjilo se za jedan dan u skupini koja se liječila oseltamivirom. U starijih influenza-pozitivnih osoba oseltamivir je značajno smanjio incidenciju specifičnih komplikacija donjih dišnih putova (uglavnom bronhitisa), koje su se liječile antibioticima s 19 % (52/268) u skupini koja je primala placebo, na 12 % (29/250) u skupini koja je primala oseltamivir ($p = 0,0156$).

U influenza-pozitivnih bolesnika s kroničnim srčanim i/ili respiratornim bolestima, incidencija komplikacija donjih dišnih putova (uglavnom bronhitisa) liječenih antibioticima bila je 17 % (22/133) u skupini koja je primala placebo, a 14 % (16/118) u skupini koja je primala oseltamivir ($p = 0,5976$).

Liječenje gripe u trudnica: Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja primjene oseltamivira u trudnica, međutim, postoje dokazi prikupljeni tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet i retrospektivnih opservacijskih ispitivanja koji pokazuju korisne učinke sadašnjeg režima doziranja u ovoj populaciji bolesnica u smislu manjeg pobola/smrtosti. Iako rezultati farmakokinetičkih analiza ukazuju na nižu razinu izloženosti aktivnom metabolitu, ne preporučuje se prilagođavati dozu za liječenje ili profilaksu gripe u trudnica (vidjeti dio 5.2 Farmakokinetika, 'Posebne populacije').

Liječenje gripe u djece: U ispitivanju provedenom u skupini inače zdrave djece (65 % influenza-pozitivne), u dobi od 1 do 12 godina (prosječno 5,3 godine), koja su imala povišenu temperaturu ($\geq 37,8$ °C) uz kašalj ili hunjavicu, 67 % influenza-pozitivnih bolesnika bilo je zaraženo gripom A, a 33 % gripom B. Liječenje oseltamivirom, započeto u roku od 48 sati po izbijanju simptoma, značajno je smanjilo vrijeme do ozdravljenja (definirano kao istovremeni povratak normalnoga zdravlja i aktivnosti te ublažavanje temperature, kašlja i hunjavice) za 1,5 dan (95 % CI 0,6 - 2,2 dana, $p < 0,0001$) u odnosu na placebo. Oseltamivir je smanjio incidenciju akutne upale srednjega uha od 26,5 % (53/200) u skupini koja je primala placebo na 16 % (29/183) u skupini djece koja su primala oseltamivir ($p = 0,013$).

Drugo ispitivanje provedeno je u 334 astmatične djece u dobi od 6 do 12 godina, od kojih je 53,6 % bilo influenza-pozitivno. U skupini koja je primala oseltamivir, medijan trajanja bolesti se nije značajno smanjio. U ovoj populaciji do šestoga dana (posljednjega dana liječenja) FEV₁ je porastao za 10,8 % u skupini koja je primala oseltamivir u odnosu na 4,7 % u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0148$).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tamiflu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije kod gripe. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Indikacija za primjenu u dojenčadi mlađe od 1 godine temelji se na ekstrapolaciji podataka o djelotvornosti u starije djece, dok se preporuke za doziranje temelje na podacima dobivenima farmakokinetičkim modeliranjem (vidjeti dio 5.2).

Liječenje infekcije gripom B: Ukupno je 15 % influenza-pozitivne populacije bilo zaraženo gripom B, a odnosi su u pojedinačnim ispitivanjima varirali od 1 % do 33 %. Medijan trajanja bolesti u osoba zaraženih gripom B nije se znatno razlikovao među liječenim skupinama u pojedinačnim ispitivanjima. Iz svih su provedenih ispitivanja radi analize prikupljeni i objedinjeni podaci o 504 bolesnika zaražena virusom gripe tipa B. Oseltamivir je smanjio vrijeme do ublažavanja svih simptoma za 0,7 dana (95 % CI 0,1 - 1,6 dana; $p = 0,022$), a trajanje vrućice ($\geq 37,8\%$), kašlja i hunjavice za jedan dan (95 % CI 0,4 - 1,7 dana; $p < 0,001$), u usporedbi s placebom.

Liječenje gripe u imunokompromitiranih bolesnika: U randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje, provedeno radi ocjenjivanja sigurnosti i karakteriziranja učinaka oseltamivira na razvoj rezistentnog virusa gripe (primarna analiza) u imunokompromitiranih bolesnika zaraženih virusom gripe, bio je uključen 151 odrasli bolesnik, 7 adolescenata i 9 djece u kojih se mogla ocijeniti djelotvornost oseltamivira (sekundarna analiza, bez statističke snage). Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike s presađenim solidnim organom, bolesnike kojima su presađene hematopoetske matične stanice,

bolesnike pozitivne na HIV kojima je broj CD4+ stanica bio < 500 stanica/mm³, bolesnike liječene sistemskom imunosupresijskom terapijom i bolesnike s hematološkom zloćudnom bolešću. Ti su bolesnici bili randomizirani za liječenje u trajanju od 10 dana, počevši unutar 96 sati od nastupa simptoma. Oseltamivir se primjenjivao prema sljedećim režimima: standardna doza (75 mg ili doza prilagođena tjelesnoj težini u djece) dvaput dnevno (73 odrasla bolesnika, 4 adolescenta i 4 djeteta) ili dvostruka doza (150 mg ili doza prilagođena tjelesnoj težini u djece) dvaput dnevno (78 odraslih bolesnika, 3 adolescenta i 5 djece).

Medijan vremena do povlačenja simptoma u odraslih i adolescenata bio je sličan u skupini koja je primala standardnu dozu (103,4 sata [95% CI: 75,4 - 122,7]) i onoj koja je primala dvostruku dozu (107,2 sata [95% CI: 63,9 - 140,0]). U djece je medijan vremena do povlačenja simptoma bio varijabilan te je tumačenje rezultata ograničeno malom veličinom uzroka. Udio odraslih bolesnika sa sekundarnim infekcijama u skupini koja je primala standardnu dozu i onoj koja je primala dvostruku dozu bio je usporediv (8,2% naspram 5,1%). Među adolescentima i djecom samo je jedan bolesnik (adolescent) u skupini koja je primala standardnu dozu imao sekundarnu infekciju (bakterijski sinusitis).

Provedeno je ispitivanje farmakokinetike i farmakodinamike lijeka u teško imunokompromitirane djece (u dobi od ≤ 12 godina, n=30) koja su primala standardnu dozu (75 mg ili dozu prilagođenu tjelesnoj težini dvaput dnevno) naspram trostruke doze (225 mg ili doze prilagođene tjelesnoj težini dvaput dnevno) oseltamivira tijekom prilagodljivog razdoblja doziranja od 5 do 20 dana, ovisno o trajanju izlučivanja virusa (srednja vrijednost trajanja liječenja: 9 dana). U skupini koja je primala standardnu dozu nijedan bolesnik nije imao sekundarnu bakterijsku infekciju, dok su u skupini koja je primala trostruku dozu u 2 bolesnika prijavljene sekundarne bakterijske infekcije (bronhitis i sinusitis).

Prevenција gripe

Djelotvornost oseltamivira u prevenciji gripe koja se prirodno pojavljivala pokazana je tijekom jedne studije prevencije u kućanstvima, nakon izloženosti virusu, te u dvije sezonske studije prevencije. Primarni pokazatelj djelotvornosti u svim je ispitivanjima bila incidencija laboratorijski potvrđene gripe. Virulentnost gripe nije predvidiva i razlikuje se od područja do područja te od sezone do sezone, zbog čega varira i broj osoba koje treba liječiti (engl. *number needed to treat*, NNT) da bi se spriječio jedan slučaj gripe.

Prevenција nakon izloženosti virusu: U ispitivanju o indeks-slučajevima gripe (prvi bolesnici koji ukazuju na izbijanje epidemije) provedenom među kontaktima (osobe koje su bile u doticaju s osobom inficiranom virusom gripe) (12,6 % je bilo cijepljeno protiv gripe), primjena oseltamivira, u dozi od 75 mg jednom dnevno, započeta je u roku od 2 dana po izbijanju simptoma kod indeks slučajeva i nastavljena tijekom 7 dana. Gripa je potvrđena u 163 od 377 indeks slučajeva. Oseltamivir je značajno smanjio incidenciju kliničkih manifestacija gripe u kontaktima koji su bili u doticaju s osobama s dokazanom gripom, sa 24/200 (12 %) u skupini koja je primala placebo na 2/205 (1 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje od 92%, [95 % CI 6 – 16; p ≤ 0,0001]). Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) nakon doticaja s pravim slučajevima gripe bio je 10 (95 % CI 9 – 12) i 16 (95 % CI 15 – 19) u cjelokupnoj populaciji predviđenoj za liječenje (ITT), bez obzira na stanje infekcije indeks slučaja.

Djelotvornost oseltamivira u prevenciji gripe koja se prirodno pojavljivala pokazana je tijekom ispitivanja prevencije nakon izloženosti virusu u kućanstvima, koje je obuhvaćalo odrasle osobe, adolescente i djecu od 1 do 12 godina, koji su bili indeks slučajevi i obiteljski kontakti. Primarni pokazatelj djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je incidencija laboratorijski potvrđene i klinički izražene gripe u kućanstvima. Profilaksa oseltamivirom trajala je 10 dana. U ukupnoj populaciji došlo je do smanjenja incidencije laboratorijski potvrđene i klinički izražene gripe u kućanstvima: od 20 % (27/136) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 7 % (10/135) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 62,7 %, [95 % CI 26,0 – 81,2; p= 0,0042]). U kućanstvima u kojima su postojali indeks slučajevi zaraženi gripom došlo je do smanjenja incidencije gripe: od 26 % (23/89) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 11 % (9/84) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 58,5 % [95 % CI 15,6 – 79,6; p = 0,0114]).

Prema analizi podskupine djece u dobi od 1 do 12 godina došlo je do znatnog smanjenja incidencije laboratorijski potvrđene klinički izražene gripe: od 19 % (21/111) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 7 % (7/104) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 64,4 % [95 % CI 15,8 – 85,0; p = 0,0188]). Među djecom koja na početku nisu bila nositelji virusa došlo je do smanjenja incidencije laboratorijski potvrđene klinički izražene gripe: od 21 % (15/70) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 4 % (2/47) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 80,1 % [95 % CI 22,0 - 94,9; p = 0,0206]). Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) u ukupnoj pedijatrijskoj populaciji bio je 9 (95 % CI 7 – 24), a 8 (95 % CI 6, gornju granicu nije moguće procijeniti) u cjelokupnoj populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) i u populaciji djece koja su bila u kontaktu sa indeks slučajevima (ITTII).

Prevencija gripe nakon izloženosti virusu u dojenčadi mlađe od 1 godine tijekom pandemije:

Prevencija tijekom pandemije gripe nije ispitivana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 0 do 12 mjeseci. Vidjeti dio 5.2 za detalje vezane za simulaciju izloženosti virusu.

Prevencija tijekom epidemije gripe u zajednici: U skupnoj analizi rezultata dvaju drugih ispitivanja provedenih na necijepljenim, inače zdravim odraslim osobama, oseltamivir je u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 6 tjedana značajno smanjio incidenciju kliničkih manifestacija gripe od 25/519 (4,8 %) u skupini koja je primala placebo, na 6/520 (1,2 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje od 76 % [95 % CI 1,6 – 5,7; p = 0,0006]) za vrijeme izbijanja epidemije gripe u zajednici. Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) u tom je ispitivanju bio 28 (95 % CI 24 – 50). U ispitivanju provedenom na starijim osobama u staračkim domovima, gdje je 80 % ispitanika bilo cijepljeno u vrijeme ispitivanja, oseltamivir u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 6 tjedana značajno je smanjio incidenciju kliničkih manifestacija gripe s 12/272 (4,4 %) u skupini koja je primala placebo, na 1/276 (0,4 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje od 92 %, [95 % CI 1,5 – 6,6; p = 0,0015]). Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) u tom je ispitivanju bio 25 (95 % CI 23 – 62).

Prevencija gripe u imunokompromitiranih bolesnika: Provedeno je dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano ispitivanje profilakse sezonske gripe u 475 imunokompromitiranih bolesnika (388 osoba s presađenim solidnim organom [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 osoba s presađenim krvotvornim matičnim stanicama [43 placebo, 44 oseltamivir], nije bilo osoba s drugim imunosuprimirajućim stanjima), uključujući 18 djece u dobi od 1 do 12 godina. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je odrediti incidenciju kliničke, laboratorijski potvrđene gripe, određene na temelju virusne kulture i/ili četverostrukog povećanja HAI antitijela. Incidencija kliničke, laboratorijski potvrđene gripe bila je 2,9 % (7/238) u placebo skupini i 2,1 % (5/237) u skupini koja je primala oseltamivir (95 % CI -2.3 % – 4.1 %; p = 0.772).

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu smanjenja rizika od komplikacija.

Rezistencija na oseltamivir

Klinička ispitivanja: Tijekom Roche sponzoriranih kliničkih ispitivanja provedena su ispitivanja rizika pojave virusa gripe smanjene osjetljivosti ili rezistentnih na oseltamivir. Razvoj virusa rezistentnih na oseltamivir tijekom liječenja zabilježen je češće u djece nego u odraslih, a kretao se u rasponu od manje od 1% u odraslih do 18% u dojenčadi mlađe od 1 godine. U djece za koju je utvrđeno da su imala virus gripe rezistentan na oseltamivir, virus je u načelu bio prisutan tijekom duljeg razdoblja nego u ispitanika koji su imali virus osjetljiv na oseltamivir. Međutim, razvoj rezistencije na oseltamivir tijekom liječenja nije utjecao na odgovor na liječenje i nije uzrokovao produljenje simptoma gripe.

U odraslih i adolescentnih imunokompromitiranih bolesnika liječenih standardnom dozom ili dvostrukom dozom oseltamivira tijekom 10 dana opažena je viša sveukupna incidencija rezistencije na oseltamivir (14,5% [10/69] u skupini koja je primala standardnu dozu i 2,7% [2/74] u skupini koja je primala dvostruku dozu) u usporedbi s podacima iz ispitivanja provedenih u odraslih i adolescentnih bolesnika liječenih oseltamivirom koji su inače bili zdravi. Većina odraslih bolesnika u kojih se razvila rezistencija bili su primatelji presađaka (8/10 bolesnika u skupini liječenoj standardnom dozom te

2/2 bolesnika u skupini koja je primala dvostruku dozu). Većina bolesnika s virusom rezistentnim na oseltamivir bila je zaražena virusom gripe tipa A i dulje je vrijeme bila nositelj virusa.

Incidencija rezistencije na oseltamivir opažena u imunokompromitirane djece (u dobi od ≤ 12 godina) koja su u sklopu dvaju ispitivanja primala Tamiflu i bila ocijenjena radi utvrđivanja rezistencije iznosila je 20,7% (6/29). Od šestoro imunokompromitirane djece u koje je utvrđen razvoj rezistencije na oseltamivir tijekom liječenja, 3 su bolesnika primala standardnu dozu, a 3 bolesnika visoku (dvostruku ili trostruku) dozu. Većina ih je imala akutnu limfocitnu leukemiju i ≤ 5 godina.

Incidencija rezistencije na oseltamivir u kliničkim ispitivanjima

Populacija bolesnika	Bolesnici s mutacijama odgovornima za rezistenciju (%)	
	Fenotipizacija*	Geno- i fenotipizacija*
Odrasli i adolescenti	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Djeca (1-12 godina)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Dojenčad (< 1 godine)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Potpuna genotipizacija nije provedena u svim ispitivanjima.

Profilaksa gripe

U dosad provedenim kliničkim ispitivanjima prevencije gripe nakon prethodne izloženosti virusu (7 dana), nakon prethodne izloženosti virusu u kućanstvima (10 dana) i u sezoni gripe (42 dana), kod osoba s normalnim imunim odgovorom nije bilo dokaza pojave rezistencije na lijek povezane s upotrebom lijeka Tamiflu. Kod imunokompromitiranih bolesnika nije opažena rezistencija na lijek tijekom ispitivanja profilakse u trajanju od 12 tjedana.

Klinički podaci i opažanja: Prirodno nastale mutacije koje su bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na oseltamivir *in vitro* nađene su u izolatima virusa gripe A i B u bolesnika koji nisu bili izloženi oseltamiviru. Rezistentni sojevi izdvojeni tijekom liječenja oseltamivirom izolirani su kod bolesnika s normalnim imunim odgovorom i kod imunokompromitiranih bolesnika. Imunokompromitirani bolesnici i mlađa djeca imaju, tijekom liječenja, veći rizik za razvoj virusa rezistentnih na oseltamivir.

Utvrđeno je da virusi rezistentni na oseltamivir izolirani kod bolesnika liječenih oseltamivirom i laboratorijski sojevi virusa rezistentnih na oseltamivir imaju mutaciju na N1 i N2 neuraminidazama. Mutacije odgovorne za rezistenciju pretežno su povezane s virusnim podtipom. Od 2007. godine sporadično je primijećena prirodno nastala rezistencija povezana s mutacijom H275Y u sojevima sezonske gripe H1N1. Čini se da osjetljivost ovih virusa na oseltamivir i njihova prevalencija variraju s obzirom na sezonu i geografski položaj. U 2008. godini je H275Y nađen u > 99 % cirkulirajućih H1N1 izolata virusa gripe u Europi. H1N1 gripa u 2009. godini („svinjska gripa“) je bila gotovo bez iznimke osjetljiva na oseltamivir, sa samo sporadičnim izvještajima o rezistenciji povezanoj i s terapijskim i s profilaktičkim režimima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općeniti podaci

Apsorpcija

Oseltamivir se odmah nakon peroralne primjene oseltamivirfosfata (predlijek) apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i u velikoj se mjeri, poglavito pod utjecajem jetrenih esteraza, pretvara u aktivni metabolit (oseltamivirkarboksilat). Barem 75 % peroralne doze u sistemsku cirkulaciju dolazi u obliku aktivnog metabolita. Izloženost predlijeku u usporedbi s aktivnim metabolitom iznosi manje od 5 %. Koncentracije predlijeka i aktivnog metabolita u plazmi proporcionalne su dozi i na njih ne utječe istodobno uzimanje hrane.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena raspodjele oseltamivirkarboksilata u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 23 litre u ljudi, što po volumenu odgovara izvanstaničnoj tjelesnoj tekućini. Budući da je

aktivnost neuraminidaze izvanstanična, oseltamivirkarboksilat distribuirao se na sva mjesta na koja se širi virus gripe.

Vežanje oseltamivirkarboksilata za proteine plazme je zanemarivo (približno 3 %).

Biotransformacija

Oseltamivir se u velikoj mjeri pretvara u oseltamivirkarboksilat uz pomoć pretežito jetrenih esteraza. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ni oseltamivir ni aktivni metabolit nisu supstrati ili inhibitori glavnih izoformi citokroma P450. Ni za jedan od tih spojeva nisu *in vivo* identificirani konjugati faze 2.

Eliminacija

Apsorbirani oseltamivir uglavnom se (> 90 %) eliminira pretvorbom u oseltamivirkarboksilat. Aktivni metabolit dalje se ne metabolizira i eliminira se urinom. Vršne koncentracije oseltamivirkarboksilata u plazmi u većine ispitanika smanjuju se s poluvremenom od 6 do 10 sati. Aktivni metabolit u potpunosti se eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens (18,8 l/h) premašuje brzinu glomerularne filtracije (7,5 l/h), što upućuje da se uz glomerularnu filtraciju odvija i tubularna sekrecija. Manje od 20 % radioaktivno obilježene peroralne doze eliminira se stolicom.

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dojenčad mlađa od 1 godine: Farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost primjene lijeka Tamiflu ocijenjene su u dvama otvorenim ispitivanjima bez kontrolne skupine koja su uključivala djecu zaraženu gripom mlađu od jedne godine (n=135). Brzina klirensa aktivnog metabolita, korigirana za tjelesnu težinu, smanjuje se s dobi manjom od jedne godine. U najmlađe je dojenčadi varijabilnija i izloženost metabolitu. Dostupni podaci upućuju na to da izloženost nakon primjene doze od 3 mg/kg u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci omogućuje izloženost predlijeku i metabolitu za koju se pretpostavlja da će biti učinkovita, uz sigurnosni profil usporediv s onim zabilježenim u starije djece i odraslih kod primjene odobrene doze (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2). Prijavljene nuspojave bile su u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom u starije djece.

Nema dostupnih podataka o prevenciji gripe nakon izlaganja virusu u dojenčadi mlađe od 1 godine. Prevencija tijekom epidemije gripe u zajednici nije ispitivana u djece mlađe od 12 godina.

Prevencija gripe nakon izloženosti virusu u dojenčadi mlađe od 1 godine tijekom pandemije:

Simulacija doziranja od 3 mg/kg jednom dnevno u dojenčadi <1 godine pokazuje izloženost u istom rasponu ili višu kao doziranje od 75 mg jednom dnevno u odraslih. Izloženost ne prekoračuje onu za liječenje dojenčadi <1 godine (3 mg/kg dvaput dnevno) i očekuje se da rezultira usporedivim sigurnosnim profilom (vidjeti dio 4.8). Klinička ispitivanja profilakse u dojenčadi mlađoj <1 godine nisu provedena.

Dojenčad i djeca u dobi od 1 godine i starija: Farmakokinetika oseltamivira ocjenjivana je tijekom farmakokinetičkog ispitivanja primjene jednokratne doze u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 1 do 16 godina. Višekratna doza ispitivala se na malom broju djece uključene u kliničko ispitivanje djelotvornosti. U mlađe djece se predlijek i aktivni metabolit uklanja brže nego u odraslih, što rezultira manjom izloženosti dozi danoj u mg/kg. Doza od 2 mg/kg rezultira izloženosti oseltamivirkarboksilatu usporedivom s izloženosti koja se u odraslih postiže jednom dozom od 75 mg (približno 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamivira u djece i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih jednaka je onoj u odraslih osoba.

Starije osobe

Izloženost aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 25 % do 35 % veća u starijih osoba (od 65 do 78 godina) u usporedbi s odraslim osobama mlađima od 65 godina koji su primali usporedive doze oseltamivira. Farmakokinetička poluvremena u starijih osoba bila su podjednaka u odnosu na mlađe odrasle osobe. Na temelju izloženosti i podnošenja lijeka može se zaključiti da u

starijih osoba nisu potrebne prilagodbe doze, ako nema dokaza o umjereno ili teško oštećenoj bubrežnoj funkciji (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Primjena oseltamivirfosfata od 100 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije pokazala je da je izloženost oseltamivirkarboksilat obrnuto proporcionalna oštećenju bubrežne funkcije. Za doziranje vidjeti dio 4.2.

Oštećenje jetrene funkcije

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ne očekuje značajno povećanje izloženosti oseltamiviru ni značajno smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu (vidjeti dio 4.2).

Trudnice

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka pokazuje da u trudnica režim doziranja lijeka Tamiflu opisan u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene dovodi do niže razine izloženosti (u prosjeku 30% tijekom sva tri tromjesečja) aktivnom metabolitu nego u žena koje nisu trudne. Međutim, ta niža predviđena razina izloženosti i dalje se nalazi iznad inhibicijskih koncentracija (vrijednosti IC₉₅) i na razini kojom se ostvaruje terapijski učinak na čitav niz sojeva virusa gripe. Osim toga, dokazi iz opservacijskih ispitivanja ukazuju na korisne učinke sadašnjeg režima doziranja u ovoj populaciji bolesnica. Stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu za liječenje ili profilaksu gripe u trudnica (vidjeti dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje).

Imunokompromitirani bolesnici

Populacijske farmakokinetičke analize ukazuju na to da liječenje oseltamivirom u odraslih i pedijatrijskih (< 18 godina) imunokompromitiranih bolesnika (kako je opisano u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene) dovodi do povećane razine predviđene izloženosti (od približno 5% do 50%) aktivnom metabolitu u odnosu na bolesnike koji nisu imunokompromitirani, uz usporediv klirens kreatinina. S obzirom na široku sigurnosnu marginu aktivnog metabolita, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika prema statusu imunokompromitiranosti. Međutim, u imunokompromitiranih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije doze treba prilagoditi kako je navedeno u dijelu 4.2 'Doziranje i način primjene'.

Analize farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka iz dvaju ispitivanja provedenih u imunokompromitiranih bolesnika pokazale su da razine izloženosti više od onih koje se postižu nakon primjene standardne doze nisu donijele nikakvu značajnu dodatnu korist.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni iz konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti ne upućuju na osobitu opasnost za ljude. Rezultati konvencionalnih ispitivanja karcinogenosti na glodavcima pokazali su trend o dozi ovisnog povećanja incidencije nekih tumora tipičnih za korištene sojeve glodavaca. Uzimajući u obzir granice izloženosti u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi, ta otkrića ne mijenjaju odnos koristi i rizika pri primjeni lijeka Tamiflu u prihvaćenim terapijskim indikacijama.

Ispitivanje teratogenosti provedeno je na štakorima i kunićima u dozama do 1500 mg/kg/dan, odnosno 500 mg/kg/dan. Nije primijećen nikakav učinak na fetalni razvoj. Ispitivanje fertiliteta uz doze do 1500 mg/kg/dan na štakorima pokazalo je da nema neželjenih učinaka ni za jedan spol. U pre- i postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočen je produljeni porod pri dozama od 1500 mg/kg/dan: sigurnosna granica između izloženosti u ljudi i najvećih doza koje nisu imale štetnih učinaka (500 mg/kg/dan) u štakora je 480 puta veća za oseltamivir, a 44 puta za aktivni metabolit. Izloženost fetusa u štakora i kunića iznosila je približno 15 % do 20 % izloženosti majke.

U ženki štakora se u laktacijskom razdoblju oseltamivir i aktivni metabolit izlučuju u mlijeko. Ograničeni podaci pokazuju da se oseltamivir i njegov aktivni metabolit izlučuju u ljudsko mlijeko.

Ekstrapolacija podataka dobivenih na životinjama omogućuje procjenu od 0,01 mg/dan (oseltamivir), odnosno 0,3 mg/dan (aktivni metabolit).

Mogućnost senzibilizacije kože na oseltamivir primijećena je u testu "maksimizacije" na zamorcima. Približno 50 % životinja koje su primale neformuliranu djelatnu tvar imalo je eritem. Reverzibilna iritacija očiju otkrivena je u kunića.

Dok vrlo visoke jednokratne peroralne doze soli oseltamivirfosfata, do najveće testirane doze (1310 mg/kg) nisu imale štetan utjecaj na odrasle štakore, takve doze su kod mladih, 7 dana starih štakora izazivale toksičnost, uključujući i smrt. Te su reakcije primijećene kod doze od 657 mg/kg i više. Kod doza od 500 mg/kg, nisu primijećene nikakve nuspojave, uključujući i kronično liječenje (500 mg/kg/dan primijenjeno od 7. do 21. dana nakon poroda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

škrob (kukuruzni), prethodno geliran
talk
povidon
karmelozanatrij, umrežena
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

želatina
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

šelak
titanijev dioksid (E171)
boja *FD and C Blue 2* (indigo karmin, E132).

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

škrob (kukuruzni), prethodno geliran
talk
povidon
karmelozanatrij, umrežena
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

želatina
željezov oksid, crni (E172)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

šelak
titanijev dioksid (E171)
boja *FD and C Blue 2* (indigo karmin, E132)

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

škrob (kukuruzni), prethodno geliran

talk

povidon

karmelozanatrij, umrežena

natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

šelak

titanijev dioksid (E171)

boja *FD and C Blue 2* (indigo karmin, E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule

10 godina

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule

10 godina

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule

10 godina

Čuvanje suspenzije pripremljene u ljekarni

Rok valjanosti je 10 dana ako se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Uvjete čuvanja suspenzije pripremljene u ljekarni vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Trostruko blister pakiranje (PVC/PE/PVDC, zatvoreno aluminijskom folijom).

Veličina pakiranja: 10 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

“Ex tempore” pripremljeni pripravak

Kada nije dostupan Tamiflu prašak za oralnu suspenziju

Tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju (6 mg/ml) je proizvod kojem se daje prednost kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula, ili ako su potrebne manje doze lijeka. U slučaju kada tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju nije dostupan, ljekarnik može pripremiti suspenziju (6 mg/ml) iz Tamiflu kapsula ili bolesnici mogu pripremiti suspenziju iz kapsula kod kuće.

Prednost treba dati ljekarničkom pripravku u odnosu na pripravak izrađen kod kuće. Podrobne informacije za pripremu kod kuće nalaze se u uputi o lijeku za Tamiflu kapsule, u dijelu „Pripremanje tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće“.

Moraju se osigurati štrcaljke odgovarajućeg volumena i s odgovarajućim mjernim oznakama za primjenu suspenzije pripremljene u ljekarni kao i za potrebe postupka pripreme kod kuće. U oba slučaja, bilo bi poželjno potrebne volumene naznačiti na štrcaljkama.

Priprema u ljekarni

Ljekarnički pripravak suspenzije od 6 mg/ml pripremljene iz kapsula

Odrasli, adolescenti te dojenčad i djeca u dobi od 1 godine ili starija koji ne mogu progutati cijelu kapsulu

Ovaj postupak opisuje pripremu suspenzije koncentracije 6 mg/ml koja jednom bolesniku osigurava dovoljno lijeka za liječenje tijekom 5 dana ili profilaksu tijekom 10 dana. Kod imunokompromitiranih bolesnika potrebno je liječenje tijekom 10 dana.

Ljekarnik može pripremiti suspenziju koncentracije 6 mg/ml iz Tamiflu kapsula od 30 mg, 45 mg ili 75 mg pomoću vode s 0,05 % *m/V* natrijeva benzoata koji se dodaje kao konzervans.

Prvo je potrebno izračunati ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti i izdati bolesniku za potrebe liječenja tijekom 5 dana ili profilakse tijekom 10 dana. Potreban ukupni volumen određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika prema preporukama u donjoj tablici. Kako bi se omogućilo precizno izvlačenje najviše 10 doza (2 izvlačenja terapijske doze dnevno tijekom 5 dana), kod pripreme se mora uzeti u obzir stupac u kojemu se navodi gubitak pri odmjeravanju.

Za imunokompromitirane bolesnike potrebno je izračunati ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti i izdati bolesniku za 10-dnevno liječenje. Potreban ukupni volumen za imunokompromitirane bolesnike naveden je u tablici u nastavku, a određuje se na temelju bolesnikove tjelesne težine. Kako bi se omogućilo precizno izvlačenje najviše 20 doza (2 izvlačenja terapijske doze dnevno tijekom 10 dana), kod pripreme se mora uzeti u obzir stupac u kojemu se navodi gubitak pri odmjeravanju.

Volumen suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripremljene u ljekarni na temelju tjelesne težine bolesnika za 5-dnevno liječenje ili 10-dnevnu profilaksu

Tjelesna težina (kg)	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Ne uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju
10 kg do 15 kg	50 ml	60 ml ili 75 ml*
> 15 kg do 23 kg	75 ml	90 ml ili 100 ml*
> 23 kg do 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (ili 150 ml)*

* Ovisno o upotrijebljenoj jačini kapsule

Volumen suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripravljene u ljekarni na temelju tjelesne težine bolesnika za 10-dnevno liječenje u imunokompromitiranih bolesnika

Tjelesna težina (kg)	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Ne uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju
10 kg do 15 kg	100 ml	125 ml
> 15 kg do 23 kg	150 ml	187,5 ml
> 23 kg do 40 kg	200 ml	250 ml
> 40 kg	250 ml	300 ml

Drugo, potrebno je odrediti broj kapsula i količinu otapala (voda s 0,05 % *m/V* natrijeva benzoata koji je dodan kao konzervans) koji su potrebni za pripremu ukupnog volumena (izračunatog iz gornje tablice) suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripravljene u ljekarni, kao što je prikazano u donjoj tablici:

Broj kapsula i količina otapala potrebni za pripremu ukupnog volumena suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripravljene u ljekarni (za 5-dnevno liječenje ili 10-dnevnu profilaksu)

Ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti	Potreban broj Tamiflu kapsula (mg oseltamivira)			Potreban volumen otapala
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 ml	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	8 kapsula (360 mg)	12 kapsula (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsula (450 mg)	10 kapsula (450 mg)	15 kapsula (450 mg)	74 ml
90 ml	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	12 kapsula (540 mg)	18 kapsula (540 mg)	89 ml
100 ml	8 kapsula (600 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	20 kapsula (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsula (750 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	25 kapsula (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 kapsula (825 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	136 ml

* Nije moguće postići ciljnu koncentraciju lijeka kombinacijom ove jačine kapsula; stoga treba upotrijebiti drugu jačinu kapsula.

Broj kapsula i količina otapala potrebni za pripremu ukupnog volumena suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripremljene u ljekarni (za 10-dnevno liječenje u imunokompromitiranih bolesnika)

Ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti	Potreban broj Tamiflu kapsula (mg oseltamivira)			Potreban volumen otapala
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 ml	10 kapsula (750 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	25 kapsula (750 mg)	123,5 ml
187,5 ml	15 kapsula (1120 mg)	25 kapsula (1120 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	185 ml
250 ml	20 kapsula (1500 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	50 kapsula (1500 mg)	246,5 ml
300 ml	24 kapsule (1800 mg)	40 kapsula (1800 mg)	60 kapsula (1800 mg)	296 ml

* Nije moguće postići ciljnu koncentraciju lijeka kombinacijom ove jačine kapsula; stoga treba upotrijebiti drugu jačinu kapsula.

Treće, slijedite niže naveden postupak za pripremanje suspenzije koncentracije 6 mg/ml iz Tamiflu kapsula:

1. U staklenu graduiranu čašu odgovarajuće veličine ulijte navedenu količinu vode s 0,05 % *m/V* natrijeva benzoata koji je dodan kao konzervans.
2. Otvorite navedeni broj Tamiflu kapsula te prebacite sadržaj svake kapsule izravno u vodu s konzervansom u staklenoj graduiranoj čaši.
3. Miješajte 2 minute prikladnim priborom.
(Napomena: Djelatna tvar oseltamivirfosfat se brzo otapa u vodi. Suspenziju uzrokuju neke od pomoćnih tvari Tamiflu kapsula koje su netopljive.)
4. Premjestite suspenziju u smeđu staklenu bocu ili smeđu bocu od polietilentereftalata (PET). Možete koristiti lijevak kako bi se izbjeglo prolijevanje.
5. Zatvorite bocu sigurnosnim zatvaračem za djecu.
6. Na bocu naljepite dodatnu naljepnicu s uputom "Nježno protresti prije upotrebe".
(Napomena: Ovu pripremljenu suspenziju treba nježno protresti prije primjene kako bi se minimiziralo zadržavanje zračnih mjehurića.)
7. Napomenite roditelju ili njegovatelju da se sva eventualno preostala količina lijeka nakon završetka liječenja mora odbaciti. Preporučuje se da ovu informaciju ili napišete na dodatnu naljepnicu na boci ili je dodate na naljepnicu s uputama ljekarnika.
8. Naljepite naljepnicu s odgovarajućim datum isteka roka valjanosti sukladno uvjetima čuvanja (vidjeti dio 6.3).

Na bocu naljepite naljepnicu s imenom bolesnika, uputama za doziranje, rokom valjanosti, nazivom lijeka i drugim potrebnim informacijama u skladu s nacionalnim ljekarničkim propisima. Za točne upute o doziranju pogledajte sljedeću tablicu.

Tablica doziranja za suspenziju koncentracije 6 mg/ml pripremljenu iz Tamiflu kapsula u ljekarni, za bolesnike u dobi od 1 godine i starije

Tjelesna težina (kg)	Doza (mg)	Volumen doze 6 mg/ml	Terapijska doza (tijekom 5 dana)	Terapijska doza (tijekom 10 dana*) Imunokompromitirani bolesnici	Profilaktička doza (tijekom 10 dana)
10 kg do 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml dvaput dnevno	5 ml dvaput dnevno	5 ml jednom dnevno
> 15 kg do 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml dvaput dnevno	7,5 ml dvaput dnevno	7,5 ml jednom dnevno
> 23 kg do 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml dvaput dnevno	10 ml dvaput dnevno	10 ml jednom dnevno
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml dvaput dnevno	12,5 ml dvaput dnevno	12,5 ml jednom dnevno

*Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitiranih bolesnika (u dobi od ≥ 1 godine) iznosi **10 dana**. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Suspenziju pripremljenu u ljekarni izdajte sa štrcaljkom za usta graduiranom za mjerenje malih količina suspenzije. Ako je moguće, na štrcaljki za usta označite graduaciju koja odgovara propisanoj dozi za pojedinog bolesnika (sukladno prethodnoj tablici doziranja).

Kako bi se prikrilo gorak okus lijeka, neposredno prije davanja njegovatelj mora izmiješati propisanu dozu lijeka s jednakom količinom slatke tekuće hrane, poput zašećerene vode, čokoladnog sirupa, sirupa okusa trešnje, desertnog preljeva (poput preljeva od karamela ili čokolade).

Dojenčad mlađa od 1 godine

Ovaj postupak opisuje pripremu suspenzije koncentracije 6 mg/ml koja jednom bolesniku osigurava dovoljno lijeka za liječenje tijekom 5 dana ili profilaksu tijekom 10 dana. Kod imunokompromitiranih bolesnika potrebno je liječenje tijekom 10 dana.

Ljekarnik može pripremiti suspenziju koncentracije 6 mg/ml iz Tamiflu kapsula od 30 mg, 45 mg ili 75 mg pomoću vode s 0,05 % *m/V* natrijeva benzoata koji je dodan kao konzervans.

Prvo je potrebno izračunati ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti i izdati bolesniku. Potreban ukupni volumen određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika prema preporukama u donjoj tablici. Kako bi se omogućilo precizno izvlačenje najviše 10 doza (2 izvlačenja terapijske doze dnevno tijekom 5 dana), kod pripreme se mora uzeti u obzir stupac u kojemu se navodi gubitak pri odmjeravanju.

Za imunokompromitirane bolesnike potrebno je izračunati ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti i izdati bolesniku za 10-dnevno liječenje. Potreban ukupni volumen naveden je u tablici u nastavku, a određuje se na temelju bolesnikove tjelesne težine. Kako bi se omogućilo precizno izvlačenje najviše 20 doza (2 izvlačenja terapijske doze dnevno tijekom 10 dana), kod pripreme se mora uzeti u obzir stupac u kojemu se navodi gubitak pri odmjeravanju.

Volumen suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripremljene u ljekarni na temelju tjelesne težine bolesnika (za 5-dnevno liječenje ili 10-dnevnu profilaksu)

Tjelesna težina (kg)	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Ne uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju
≤ 7 kg	do najviše 40 ml	50 ml
> 7 kg do 10 kg	50 ml	60 ml ili 75 ml*

* Ovisno o upotrijebljenoj jačini kapsule

Volumen suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripravljene u ljekarni na temelju tjelesne težine bolesnika (za 10-dnevno liječenje u imunokompromitiranih bolesnika)

Tjelesna težina (kg)	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Ne uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju	Ukupan volumen koji treba pripremiti s obzirom na bolesnikovu tjelesnu težinu (ml) Uzimajući u obzir gubitak pri odmjeravanju
≤ 7 kg	do najviše 80 ml	100 ml
> 7 kg do 10 kg	100 ml	125 ml

Drugo, potrebno je odrediti broj kapsula i količinu otapala (voda s 0,05 % *m/V* natrijeva benzoata koji je dodan kao konzervans) koji su potrebni za pripremu ukupnog volumena (izračunatog iz gornje tablice) suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripravljene u ljekarni, kao što je prikazano u donjoj tablici:

Broj kapsula i količina otapala potrebni za pripremu ukupnog volumena suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripravljene u ljekarni (za 5-dnevno liječenje ili 10-dnevnu profilaksu)

Ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti	Potreban broj Tamiflu kapsula (mg oseltamivira)			Potreban volumen otapala
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 kapsule (300 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	10 kapsula (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	8 kapsula (360 mg)	12 kapsula (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 kapsula (450 mg)	10 kapsula (450 mg)	15 kapsula (450 mg)	74 ml

* Nije moguće postići ciljnu koncentraciju lijeka kombinacijom ove jačine kapsula; stoga treba upotrijebiti drugu jačinu kapsula.

Broj kapsula i količina otapala potrebni za pripremu ukupnog volumena suspenzije koncentracije 6 mg/ml pripremljene u ljekarni (za 10-dnevno liječenje u imunokompromitiranih bolesnika)

Ukupan volumen suspenzije koji treba pripremiti	Potreban broj Tamiflu kapsula (mg oseltamivira)			Potreban volumen otapala
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 ml	8 kapsula (600 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	20 kapsula (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 kapsula (750 mg)	Treba koristiti drugu jačinu kapsula*	25 kapsula (750 mg)	123,5 ml

* Nije moguće postići ciljnu koncentraciju lijeka kombinacijom ove jačine kapsula; stoga treba upotrijebiti drugu jačinu kapsula.

Treće, slijedite niže naveden postupak za pripremanje suspenzije koncentracije 6 mg/ml iz Tamiflu kapsula:

1. U staklenu graduiranu čašu odgovarajuće veličine ulijte navedenu količinu vode s 0,05 % *m/V* natrijeva benzoata koji je dodan kao konzervans.
2. Otvorite navedeni broj Tamiflu kapsula te prebacite sadržaj svake kapsule izravno u vodu s konzervansom u staklenoj graduiranoj čaši.
3. Miješajte 2 minute prikladnim priborom.
(Napomena: Djelatna tvar oseltamivirfosfat se brzo otapa u vodi. Suspenziju uzrokuju neke od pomoćnih tvari Tamiflu kapsula koje su netopljive.)
4. Premjestite suspenziju u smeđu staklenu bocu ili smeđu bocu od polietilentereftalata (PET). Možete koristiti lijevak kako bi se izbjeglo prolijevanje.
5. Zatvorite bocu sigurnosnim zatvaračem za djecu.
6. Na bocu naljepite dodatnu naljepnicu s uputom "Pažljivo protresti prije upotrebe".
(Napomena: Ovu pripremljenu suspenziju treba nježno protresti prije primjene kako bi se minimiziralo zadržavanje zračnih mjehurića.)
7. Napomenite roditelju ili njegovatelju da se sva eventualno preostala količina lijeka nakon završetka liječenja mora odbaciti. Preporučuje se da ovu informaciju ili napišete na dodatnu naljepnicu na boci ili je dodate na naljepnicu s uputama ljekarnika.
8. Naljepite naljepnicu s odgovarajućim datum isteka roka valjanosti sukladno uvjetima čuvanja (vidjeti dio 6.3).

Na bocu naljepite naljepnicu s imenom bolesnika, uputama za doziranje, rokom valjanosti, nazivom lijeka i drugim potrebnim informacijama u skladu s nacionalnim ljekarničkim propisima. Za točne upute o doziranju pogledajte sljedeću tablicu.

Tablica doziranja za suspenziju koncentracije 6 mg/ml pripremljenu iz Tamiflu kapsula u ljekarni, za dojenčad mlađu od 1 godine

Tjelesna težina (zaokružena na najbližih 0,5 kg)	Doza (mg)	Volumen po dozi (6 mg/ml)	Terapijska doza (tijekom 5 dana)	Terapijska doza (tijekom 10 dana*) Imunokompromitirani bolesnici	Profilaktička doza (tijekom 10 dana)	Veličina štrcaljke koju treba upotrijebiti (graduacija po 0,1 ml)
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml dvaput dnevno	1,5 ml dvaput dnevno	1,5 ml jednom dnevno	2,0 ml ili 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml dvaput dnevno	1,8 ml dvaput dnevno	1,8 ml jednom dnevno	2,0 ml ili 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml dvaput dnevno	2,0 ml dvaput dnevno	2,0 ml jednom dnevno	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml dvaput dnevno	2,3 ml dvaput dnevno	2,3 ml jednom dnevno	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml dvaput dnevno	2,5 ml dvaput dnevno	2,5 ml jednom dnevno	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml dvaput dnevno	2,8 ml dvaput dnevno	2,8 ml jednom dnevno	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml dvaput dnevno	3,0 ml dvaput dnevno	3,0 ml jednom dnevno	3,0 ml (ili 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml dvaput dnevno	3,3 ml dvaput dnevno	3,3 ml jednom dnevno	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5 ml dvaput dnevno	3,5 ml dvaput dnevno	3,5 ml jednom dnevno	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml dvaput dnevno	3,8 ml dvaput dnevno	3,8 ml jednom dnevno	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml dvaput dnevno	4,0 ml dvaput dnevno	4,0 ml jednom dnevno	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml dvaput dnevno	4,3 ml dvaput dnevno	4,3 ml jednom dnevno	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml dvaput dnevno	4,5 ml dvaput dnevno	4,5 ml jednom dnevno	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml dvaput dnevno	4,8 ml dvaput dnevno	4,8 ml jednom dnevno	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml dvaput dnevno	5,0 ml dvaput dnevno	5,0 ml jednom dnevno	5,0 ml

*Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitirane dojenčadi (u dobi od 0 do 12 mjeseci) iznosi **10 dana**. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Suspenziju pripremljenu u ljekarni izdajte sa štrcaljkom za usta graduiranom za mjerenje malih količina suspenzije. Ako je moguće, na štrcaljki za usta označite graduaciju koja odgovara propisanoj dozi za pojedinog bolesnika (sukladno prethodnim tablicama doziranja).

Kako bi se prikrilo gorak okus lijeka, neposredno prije davanja njegovatelj mora izmiješati propisanu dozu lijeka s jednakom količinom slatke tekuće hrane, poput zašećerene vode, čokoladnog sirupa, sirupa okusa trešnje, desertnog preljeva (poput preljeva od karamela ili čokolade).

Priprema kod kuće

Kada tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju nije dostupan, mora se koristiti ljekarnički pripravak suspenzije iz Tamiflu kapsula (vidjeti detaljne upute u prethodnom tekstu). Ako nije dostupan ni tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju niti ljekarnički pripravak, Tamiflu suspenzija se može pripremiti kod kuće

Kada su dostupne odgovarajuće jačine kapsula za potrebnu dozu, doza se daje tako da se kapsula otvori i njezin sadržaj pomiješa s ne više od jedne čajne žličice prikladne slatke hrane. Gorak okus se može prikriti proizvodima kao što su zašećerena voda, čokoladni sirup, sirup okusa tršnje, desertni preljev (poput preljeva od karamela ili čokolade). Mješavinu treba promiješati i u cijelosti dati bolesniku. Mješavina se mora progutati odmah nakon pripreme.

Kada su dostupne samo kapsule od 75 mg, a potrebne su doze od 30 mg ili 45 mg, priprema Tamiflu suspenzije uključuje dodatne korake. Detaljne upute se nalaze u uputi o lijeku za Tamiflu kapsule, u dijelu „Pripremanje tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće“.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule
EU/1/02/222/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 6 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rekonstituirane suspenzije sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 6 mg oseltamivira. Jedna boca rekonstituirane suspenzije (65 ml) sadrži 390 mg oseltamivira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

5 ml oseltamivir suspenzije sadrži 0,9 g sorbitola i 2,5 mg natrijeva benzoata.

7,5 ml oseltamivir suspenzije sadrži 1,3 g sorbitola i 3,75 mg natrijeva benzoata.

10 ml oseltamivir suspenzije sadrži 1,7 g sorbitola i 5,0 mg natrijeva benzoata.

12,5 ml oseltamivir suspenzije sadrži 2,1 g sorbitola i 6,25 mg natrijeva benzoata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Prašak je granulat ili grudasti granulat bijele do svijetložute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje gripe

Tamiflu je indiciran u odraslih i djece, uključujući terminsku novorođenčad, koji imaju simptome tipične za gripu kada je virus gripe raširen u zajednici. Dokazana je djelotvornost ako se liječenje započne unutar dva dana od pojave prvih simptoma.

Prevenција gripe

- Prevenција u odraslih i djece s navršenom 1 godinom i starije, nakon kontakta s osobom oboljelom od gripe koja je klinički dijagnosticirana, u vrijeme kada virus gripe kruži zajednicom.
- Prikladnost upotrebe lijeka Tamiflu za prevenciju gripe određuje se za svaki slučaj zasebno, na temelju okolnosti i populacije koja zahtijeva zaštitu. U iznimnim slučajevima (primjerice, u slučaju nepodudarnosti sojeva virusa koji cirkuliraju i sojeva virusa koji su u cjepivu te u slučaju pandemije) može se razmotriti sezonska prevencija u odraslih i djece s navršenom jednom godinom ili starije.
- Tamiflu je indiciran za prevenciju gripe u dojenčadi mlađe od 1 godine nakon njihove izloženosti virusu gripe tijekom pandemije (vidjeti dio 5.2).

Tamiflu nije zamjena za cijepljenje protiv gripe.

O primjeni antivirusnih lijekova za liječenje i prevenciju gripe treba odlučiti na temelju službenih preporuka. Prilikom donošenja odluke o upotrebi oseltamivira za liječenje i prevenciju gripe treba uzeti u obzir saznanja o svojstvima cirkulirajućeg virusa gripe, dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijek protiv gripe za svaku sezonu i utjecaj bolesti u različitim geografskim područjima i populacijama bolesnika (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Tamiflu suspenzija i Tamiflu tvrde kapsule su bioekvivalentni pripravci. Doze od 75 mg mogu se primijeniti kao:

- jedna kapsula od 75 mg ili
- jedna kapsula od 30 mg plus jedna kapsula od 45 mg ili
- jedna doza od 30 mg plus jedna doza od 45 mg suspenzije.

Odrasli, adolescenti ili djeca (> 40 kg) koji mogu progutati kapsulu mogu primiti odgovarajuće doze Tamiflu kapsula.

Liječenje

Liječenje treba započeti što je prije moguće, unutar prva dva dana po izbijanju simptoma gripe.

Za adolescente (u dobi od 13 do 17 godina) i odrasle: Preporučena peroralna doza oseltamivira iznosi 75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana (odnosno 10 dana u imunokompromitiranih bolesnika).

Pedijatrijska populacija

Za dojenčad i djecu u dobi od 1 godine i stariju: Preporučena doza Tamiflu 6 mg/ml oralne suspenzije navedena je u tablici koja slijedi. Umjesto preporučene doze Tamiflu 6 mg/ml suspenzije na raspolaganju su također Tamiflu 30 mg i 45 mg kapsule.

Preporučene su sljedeće terapijske doze za dojenčad i djecu u dobi od 1 godine i stariju, prilagođene tjelesnoj težini:

Tjelesna težina	Preporučena doza tijekom 5 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana* Imunokompromitirani bolesnici	Potrebna količina suspenzije
10 kg do 15 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno	5 ml dvaput dnevno
> 15 kg do 23 kg	45 mg dvaput dnevno	45 mg dvaput dnevno	7,5 ml dvaput dnevno
> 23 kg do 40 kg	60 mg dvaput dnevno	60 mg dvaput dnevno	10 ml dvaput dnevno
> 40 kg	75 mg dvaput dnevno	75 mg dvaput dnevno	12,5 ml dvaput dnevno

*Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitiranih bolesnika (u dobi od ≥ 1 godine) iznosi **10 dana**. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Djeca tjelesne težine > 40 kg koja mogu progutati kapsule, umjesto preporučene doze Tamiflu suspenzije također mogu dobivati terapijsku dozu u obliku kapsule od 75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana.

Za dojenčad mlađu od 1 godine: Preporučena terapijska doza za dojenčad u dobi od 0 do 12 mjeseci iznosi 3 mg/kg dvaput dnevno. Preporuka se temelji na farmakokinetičkim podacima kao i podacima o sigurnosti primjene, koji ukazuju da ova doza u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci osigurava koncentracije predlijeka i aktivnog metabolita u plazmi za koje se pretpostavlja da će biti klinički djelotvorne, uz sigurnosni profil usporediv s onim zabilježenim u starije djece i odraslih (vidjeti dio 5.2).

Za doziranje dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci koja trebaju 1 ml do 3 ml Tamiflu 6 mg/ml oralne suspenzije, treba koristiti štrcaljku za usta od 3 ml (graduiranu po 0,1 ml). Za veće doze treba koristiti štrcaljku od 10 ml. Za liječenje dojenčadi mlađe od 1 godine preporučeno je sljedeće doziranje:

Tablica doziranja oseltamivira za djecu mlađu od 1 godine: 3 mg/kg dvaput dnevno

Tjelesna težina*	Preporučena doza tijekom 5 dana	Preporučena doza tijekom 10 dana** Imunokompromitirani bolesnici	Potrebna količina suspenzije	Veličina štrcaljke koju treba upotrijebiti
3 kg	9 mg dvaput dnevno	9 mg dvaput dnevno	1,5 ml dvaput dnevno	3 ml
3,5 kg	10,5 mg dvaput dnevno	10,5 mg dvaput dnevno	1,8 ml dvaput dnevno	3 ml
4 kg	12 mg dvaput dnevno	12 mg dvaput dnevno	2,0 ml dvaput dnevno	3 ml
4,5 kg	13,5 mg dvaput dnevno	13,5 mg dvaput dnevno	2,3 ml dvaput dnevno	3 ml
5 kg	15 mg dvaput dnevno	15 mg dvaput dnevno	2,5 ml dvaput dnevno	3 ml
5,5 kg	16,5 mg dvaput dnevno	16,5 mg dvaput dnevno	2,8 ml dvaput dnevno	3 ml
6 kg	18 mg dvaput dnevno	18 mg dvaput dnevno	3,0 ml dvaput dnevno	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg dvaput dnevno	21 mg dvaput dnevno	3,5 ml dvaput dnevno	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg dvaput dnevno	24 mg dvaput dnevno	4,0 ml dvaput dnevno	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg dvaput dnevno	27 mg dvaput dnevno	4,5 ml dvaput dnevno	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno	5,0 ml dvaput dnevno	10 ml

* Ova tablica ne može sadržavati sve moguće težine u ovoj populaciji.

Preporučeno trajanje liječenja u imunokompromitirane dojenčadi (u dobi od 0 do 12 mjeseci) iznosi **10 dana. Za više informacija vidjeti odlomak „Imunokompromitirani bolesnici“ u dijelu „Posebne populacije“.

Ove preporuke za doziranje nisu namijenjene za nedonošćad to jest dojenčad postkonceptijske dobi manje od 36 tjedana. Nema dovoljno podataka za ovakve bolesnike u kojih može biti potrebno drugačije doziranje zbog nezrelosti fizioloških funkcija.

Prevenција

Prevenција nakon izloženosti virusu

Za adolescente (u dobi od 13 do 17 godina) i odrasle: Preporučena doza za prevenciju gripe nakon bliskog kontakta sa zaraženom osobom iznosi 75 mg oseltamivira jedanput dnevno tijekom 10 dana. Liječenje treba započeti što prije, unutar dva dana nakon kontakta sa zaraženom osobom.

Za dojenčad i djecu u dobi od 1 godine i stariju: Umjesto preporučene doze Tamiflu suspenzije 6 mg/ml, na raspolaganju su također Tamiflu 30 mg i 45 mg kapsule.

Preporučena preventivna doza lijeka Tamiflu nakon izloženosti virusu iznosi:

Tjelesna težina	Preporučena doza tijekom 10 dana	Imunokompromitirani bolesnici Preporučena doza tijekom 10 dana	Potrebna količina suspenzije
10 kg do 15 kg	30 mg jednom dnevno	30 mg jednom dnevno	5 ml jednom dnevno
> 15 kg do 23 kg	45 mg jednom dnevno	45 mg jednom dnevno	7,5 ml jednom dnevno
> 23 kg do 40 kg	60 mg jednom dnevno	60 mg jednom dnevno	10 ml jednom dnevno
> 40 kg	75 mg jednom dnevno	75 mg jednom dnevno	12,5 ml jednom dnevno

Djeca tjelesne težine > 40 kg koja mogu progutati kapsule, umjesto preporučene doze Tamiflu suspenzije također mogu dobivati profilaktičku dozu u obliku kapsule od 75 mg jednom dnevno tijekom 10 dana.

Za dojenčad mlađu od 1 godine: Tijekom izbijanja pandemije gripe preporučena doza za prevenciju gripe u dojenčadi mlađe od 12 mjeseci iznosi pola dnevne terapijske doze. Preporuka se temelji na kliničkim podacima za djecu > 1 godine starosti i odrasle, prema kojima je polovica dnevne terapijske doze klinički učinkovita za prevenciju gripe (vidjeti dio 5.2 za simulaciju izloženosti virusu):

U slučaju pandemije, za doziranje dojenčadi mlađe od 1 godine koja trebaju 1 ml do 3 ml Tamiflu 6 mg/ml oralne suspenzije, treba koristiti štrcaljku za usta od 3 ml (graduiranu po 0,1 ml). Za veće doze treba koristiti štrcaljku od 10 ml.

Za dojenčad mlađu od 1 godine preporučeno je sljedeće doziranje:

Tablica doziranja oseltamivira za djecu mlađu od 1 godine: 3 mg/kg jednom dnevno

Tjelesna težina*	Preporučena doza tijekom 10 dana	Imunokompromitirani bolesnici Preporučena doza tijekom 10 dana	Potrebna količina suspenzije	Veličina štrcaljke koju treba upotrijebiti
3 kg	9 mg jednom dnevno	9 mg jednom dnevno	1,5 ml jednom dnevno	3 ml
3,5 kg	10,5 mg jednom dnevno	10,5 mg jednom dnevno	1,8 ml jednom dnevno	3 ml
4 kg	12 mg jednom dnevno	12 mg jednom dnevno	2,0 ml jednom dnevno	3 ml
4,5 kg	13,5 mg jednom dnevno	13,5 mg jednom dnevno	2,3 ml jednom dnevno	3 ml
5 kg	15 mg jednom dnevno	15 mg jednom dnevno	2,5 ml jednom dnevno	3 ml
5,5 kg	16,5 mg jednom dnevno	16,5 mg jednom dnevno	2,8 ml jednom dnevno	3 ml
6 kg	18 mg jednom dnevno	18 mg jednom dnevno	3,0 ml jednom dnevno	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg jednom dnevno	21 mg jednom dnevno	3,5 ml jednom dnevno	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg jednom dnevno	24 mg jednom dnevno	4,0 ml jednom dnevno	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg jednom dnevno	27 mg jednom dnevno	4,5 ml jednom dnevno	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg jednom dnevno	30 mg jednom dnevno	5,0 ml jednom dnevno	10 ml

* Ova tablica ne može sadržavati sve moguće težine u ovoj populaciji.

Ove preporuke za doziranje nisu namijenjene za nedonošćad, to jest dojenčad postkonceptijske dobi manje od 36 tjedana. Nema dovoljno podataka za ovakve bolesnike u kojih može biti potrebno drugačije doziranje zbog nezrelosti fizioloških funkcija.

Prevenција tijekom epidemije gripe u zajednici:

Prevenција tijekom epidemije gripe nije ispitivana u djece mlađe od 12 godina. Preporučena doza u odraslih i adolescenata za prevenciju gripe tijekom izbijanja epidemije u zajednici iznosi 75 mg oseltamivira jednom dnevno tijekom najviše 6 tjedana (odnosno najviše 12 tjedana u imunokompromitiranih bolesnika).

Posebne populacije

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavati dozu ni za liječenje ni za prevenciju. U djece s poremećajem jetrene funkcije nisu provedena ispitivanja.

Oštećenje bubrežne funkcije

Liječenje gripe: U odraslih i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se prilagodba doze. Preporučene doze navedene su u sljedećoj tablici.

Klirens kreatinina	Preporučena doza za liječenje
> 60 (ml/min)	75 mg dvaput dnevno
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (suspencija ili kapsule) dvaput dnevno
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (suspencija ili kapsule) jednom dnevno
≤ 10 (ml/min)	ne preporučuje se (podaci nisu dostupni)
bolesnici na hemodijalizi	30 mg nakon svake hemodijalize
bolesnici na peritonejskoj dijalizi*	30 mg (suspencija ili kapsule) jednokratna doza

* Podaci dobiveni u ispitivanjima bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD); očekuje se da će klirens oseltamivirkarboksilata biti veći ako se primjenjuje automatizirana peritonejska dijaliza (APD). Ako nefrolog smatra potrebnim, može se promijeniti oblik liječenja s automatizirane na kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu.

Prevenција gripe: U odraslih i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje se prilagodba doze, prema sljedećoj tablici.

Klirens kreatinina	Preporučena doza za prevenciju
> 60 (ml/min)	75 mg jednom dnevno
> 30 do 60 (ml/min)	30 mg (suspencija ili kapsule) jednom dnevno
> 10 do 30 (ml/min)	30 mg (suspencija ili kapsule) svaki drugi dan
≤ 10 (ml/min)	ne preporučuje se (podaci nisu dostupni)
bolesnici na hemodijalizi	30 mg nakon svake druge hemodijalize
bolesnici na peritonejskoj dijalizi*	30 mg (suspencija ili kapsule) jednom tjedno

* Podaci dobiveni u ispitivanjima bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonejskoj dijalizi (CAPD); očekuje se da će klirens oseltamivirkarboksilata biti veći ako se primjenjuje automatizirana peritonejska dijaliza (APD). Ako nefrolog smatra potrebnim, može se promijeniti oblik liječenja s automatizirane na kontinuiranu ambulantnu peritonejsku dijalizu.

Nema dovoljno kliničkih podataka u dojenčadi i djece (u dobi od 12 godina i mlađe) s oštećenjem bubrežne funkcije da bi se mogle dati preporuke za doziranje.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze osim ako nema dokaza o umjerenom ili teškom oštećenju bubrežne funkcije.

Imunokompromitirani bolesnici

Liječenje: Preporučeno trajanje liječenja gripe u imunokompromitiranih bolesnika iznosi 10 dana (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). Nije potrebno prilagođavati dozu. Liječenje treba započeti što je prije moguće, unutar prva dva dana po izbijanju simptoma gripe.

Profilaksa sezonske gripe: Kod imunokompromitiranih bolesnika evaluirano je dulje vrijeme trajanja profilakse sezonske gripe, do 12 tjedana (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Način primjene

U kutiji je priložena štrcaljka za usta od 3 ml i 10 ml koja služi za primjenu doze lijeka. Preporučuje se da ljekarnik pripremi Tamiflu prašak za oralnu suspenciju prije nego izda lijek bolesniku (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Osetamivir je učinkovit samo protiv bolesti uzrokovane virusima gripe. Nema dokaza o djelotvornosti osetamivira za bilo koje bolesti uzrokovane drugim uzročnicima (vidjeti dio 5.1).

Tamiflu nije zamjena za cijepljenje protiv gripe. Primjena lijeka Tamiflu ne smije utjecati na odluku o godišnjem cijepljenju pojedinaca protiv gripe. Zaštita od gripe traje samo dok se Tamiflu uzima.

Tamiflu treba koristiti za liječenje i prevenciju gripe samo ako se na temelju pouzdanih epidemioloških podataka može zaključiti da virus gripe kruži zajednicom.

Pokazalo se da je osjetljivost cirkulirajućih sojeva virusa gripe na osetamivir vrlo promjenjiva (vidjeti dio 5.1). Zbog toga, prilikom odlučivanja o upotrebi lijeka Tamiflu, propisivači moraju uzeti u obzir najnovije dostupne informacije o obrascima osjetljivosti trenutno cirkulirajućih virusa na osetamivir.

Teška popratna medicinska stanja

Nisu dostupne informacije o sigurnosti i djelotvornosti osetamivira u bolesnika u bilo kojem medicinski ozbiljnom ili nestabilnom stanju za koje može biti potrebna hospitalizacija.

Imunokompromitirani bolesnici

Djelotvornost osetamivira u liječenju ili profilaksi gripe u imunokompromitiranih bolesnika nije sa sigurnošću utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Srčana bolest / bolest dišnog sustava

Djelotvornost osetamivira u liječenju osoba s kroničnom srčanom i/ili bolešću dišnog sustava nije utvrđena. U skupini tih bolesnika nije primijećena razlika u učestalosti pojave komplikacija između bolesnika liječenih osetamivirom ili onih liječenih placebom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Trenutno nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se mogla dati preporuka doze za nedonoščad (< 36 tjedana postkonceptijske dobi).

Teško oštećenje bubrežne funkcije

Prilagodba doze preporučuje se za liječenje i prevenciju gripe u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) i odraslih osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Za dojenčad i djecu (u dobi od 1 godine i stariju) s oštećenjem bubrežne funkcije nije dostupno dovoljno kliničkih podataka da bi se mogle dati preporuke o doziranju (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Neuropsihijatrijski događaji

Neuropsihijatrijski događaji su prijavljivani tijekom primjene lijeka Tamiflu u oboljelih od gripe, posebno u djece i adolescenata. Takvi događaji su se također javljali u oboljelih od gripe koji nisu uzimali osetamivir. Bolesnike treba pomno nadzirati radi promjena u ponašanju, a koristi i rizike nastavka liječenja treba pažljivo procijeniti za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.8)

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži sorbitol. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol može uzrokovati nelagodu u probavnom sustavu i imati blagi laksativni učinak.

Ovaj lijek sadrži natrijev benzoat. Natrijev benzoat (E211) može pojačati žuticu u novorođenčadi (u dobi do 4 tjedna).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička svojstva osetamivira, kao što su slabo vezanje za proteine i metabolizam neovisan o CYP450 i glukuronidazi (vidjeti dio 5.2), upućuju na to da putem tih mehanizama nisu vjerojatne klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

Probenecid

Nije potrebna prilagodba doze ako se Tamiflu primjenjuje istodobno s probenecidom u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Istodobna primjena probenecida, potentnog inhibitora anionskog puta renalne tubularne sekrecije, rezultira približno dvostrukim povećanjem razine aktivnog metabolita oseltamivira.

Amoksisicilin

Oseltamivir nema kinetičke interakcije s amoksisicilinom, koji se izlučuje istim putem, što upućuje na to da je interakcija oseltamivira tim putem slaba.

Eliminacija putem bubrega

Klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koje bi uključivale kompeticiju za renalnu tubularnu sekreciju nisu vjerojatne zbog poznate sigurnosne širine većine tih lijekova, eliminacijskih karakteristika aktivnog metabolita (glomerularna filtracija i anionska tubularna sekrecija) te kapaciteta izlučivanja tih puteva. Međutim, oseltamivir se mora propisivati s oprezom osobama koje istodobno uzimaju lijekove uske terapijske širine koji se izlučuju na isti način (primjerice klorpropamid, metotreksat, fenilbutazon).

Dodatni podaci

Nisu primijećene farmakokinetičke interakcije oseltamivira ni njegovog glavnog metabolita pri istodobnoj primjeni oseltamivira i paracetamola, acetilsalicilatne kiseline, cimetidina, antacida (magnezijevi i aluminijevi hidroksidi te kalcijevi karbonati), rimantadina ili varfarina (u bolesnika na stabilnoj terapiji varfarinom i bez gripe).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Gripa je povezana sa štetnim ishodima za trudnoću i plod, uz rizik od značajnih urođenih malformacija, uključujući urođene srčane greške. Velika količina podataka o trudnicama izloženima oseltamiviru iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet i opservacijskih ispitivanja (više od 1000 ishoda trudnoća izloženih lijeku tijekom prvog tromjesečja) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost oseltamivira ni njegovu toksičnost za plod/novorodenče.

Međutim, u jednom opservacijskom ispitivanju, iako ukupni rizik od malformacija nije bio povećan, rezultati za značajne urođene srčane greške dijagnosticirane unutar 12 mjeseci nakon rođenja nisu omogućavali donošenje čvrstih zaključaka. U tom je ispitivanju stopa značajnih urođenih srčanih grešaka nakon izlaganja oseltamiviru tijekom prvog tromjesečja iznosila 1,76% (7 dojenčadi od 397 trudnoća), u odnosu na 1,01% kod neizloženih trudnoća u općoj populaciji (omjer izgleda: 1,75; interval pouzdanosti od 95%: 0,51 - 5,98). Klinički značaj ovog nalaza nije jasan jer je ispitivanje imalo ograničenu statističku snagu. Isto tako, ovo je ispitivanje bilo premalo da bi se pouzdano procijenile pojedinačne vrste značajnih malformacija; osim toga, žene izložene oseltamiviru i one koje mu nisu bile izložene nije bilo moguće posve usporediti, osobito s obzirom na to jesu li imale gripu ili ne.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjena lijeka Tamiflu u trudnoći može se razmotriti ako je to potrebno i nakon razmatranja dostupnih informacija o sigurnosti i koristi (za podatke o koristi u trudnica vidjeti 'Liječenje gripe u trudnica' u dijelu 5.1) i podataka o patogenosti cirkulirajućeg soja virusa gripe.

Dojenje

U ženki štakora se u laktacijskom razdoblju oseltamivir i njegov aktivni metabolit izlučuju u mlijeko. Dostupni su vrlo ograničeni podaci za dojenčad koja se hranila mlijekom majki koje su uzimale oseltamivir kao i o izlučivanju oseltamivira u majčino mlijeko. Prema ograničenim podacima oseltamivir i njegov aktivni metabolit nađeni su u majčinom mlijeku, no u niskim koncentracijama koje bi rezultirale subterapijskom dozom u dojenčeta. Uzimajući u obzir ovaj podatak, patogenost cirkulirajućeg soja virusa gripe i opće stanje dojilje, može se razmotriti primjena oseltamivira ukoliko postoji jasna očekivana korist za dojilje.

Plodnost

Na temelju nekliničkih podataka nema dokaza da Tamiflu utječe na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tamiflu ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan profil sigurnosti lijeka Tamiflu temelji se na podacima prikupljenima od 6049 bolesnika u odrasloj ili adolescentnoj dobi i 1473 pedijatrijska bolesnika koji su primali Tamiflu ili placebo za liječenje gripe te podacima prikupljenima od 3990 bolesnika u odrasloj ili adolescentnoj dobi i 253 pedijatrijska bolesnika koji su primali Tamiflu ili placebo ili nisu primali terapiju radi profilakse gripe u sklopu kliničkih ispitivanja. Uz to je 245 imunokompromitiranih bolesnika (uključujući 7 adolescenata i 39 djece) primilo Tamiflu za liječenje gripe, dok je 475 imunokompromitiranih bolesnika (uključujući 18 djece, od kojih je 10 primalo Tamiflu, a 8 placebo) primilo Tamiflu ili placebo radi profilakse gripe.

Najčešće prijavljene nuspojave u odraslih bolesnika i adolescenata bile su mučnina i povraćanje u ispitivanjima liječenja te mučnina u ispitivanjima prevencije. U većini slučajeva, navedene nuspojave su se pojavile jednokratno, prvi ili drugi dan uzimanja lijeka i spontano su nestajale unutar 1-2 dana. Najčešće prijavljena nuspojava u djece bilo je povraćanje. U većine bolesnika te nuspojave nisu uzrokovale prekid primjene lijeka Tamiflu.

U razdoblju nakon stavljanja oseltamivira u promet rijetko su zabilježene sljedeće ozbiljne nuspojave: anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije, poremećaji jetre (fulminantni hepatitis, poremećaj jetrene funkcije i žutica), angioneurotski edem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, krvarenje u probavnom sustavu i neuropsihijatrijski poremećaji. (Za neuropsihijatrijske poremećaje, vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u sljedećim tablicama razvrstane su prema učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Nuspojave su uključene u odgovarajuću kategoriju na temelju grupne analize kliničkih ispitivanja.

Liječenje i prevencija gripe u odraslih i adolescenata:

U Tablici 1 navedene su nuspojave koje su u ispitivanjima liječenja i prevencije u odraslih i adolescenata pri preporučenoj dozi (75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana za liječenje, odnosno 75 mg jednom dnevno tijekom najdulje 6 tjedana za profilaksu) bile najučestalije.

Sigurnosni profil zabilježen u osoba koje su primale preporučenu Tamiflu dozu za profilaksu (75 mg jednom dnevno tijekom najdulje 6 tjedana) bio je kvalitativno sličan onomu zabilježenom u ispitivanjima liječenja usprkos duljem uzimanju lijeka u ispitivanjima profilakse.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u ispitivanjima liječenja i prevencije gripe lijekom Tamiflu u odraslih i adolescenata ili nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		bronhitis, herpes simplex, nazofaringitis, infekcije gornjih dišnih putova, sinusitis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava				trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti	anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije
Psijhijatrijski poremećaji				agitacija, abnormalno ponašanje, anksioznost, konfuzija, deluzije, delirij, halucinacije, noćne more, samoozljeđivanje
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	nesanica	promijenjena razina svijesti, konvulzije	
Poremećaji oka				smetnje vida
Srčani poremećaji			srčana aritmija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		kašalj, grlobolja, rinoreja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem dijelu abdomena), dispepsija		gastrointestinalna krvarenja, hemoragični kolitis
Poremećaji jetre i žuči			povišene razine jetrenih enzima	fulminantni hepatitis, zatajenje jetre, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			ekcem, dermatitis, osip, urtikarija	angioneurotski edem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, omaglica (uključujući vrtoglavicu), umor, pireksija, bol u udovima		

Liječenje i prevencija gripe u djece:

U kliničkim ispitivanjima primjene oseltamivira u liječenju gripe sudjelovalo je ukupno 1473 djece (uključujući inače zdravu djecu u dobi od 1 do 12 godina i djecu oboljelu od astme u dobi od 6 do 12 godina). Od njih je 851 dijete primalo oseltamivir oralnu suspenziju. Ukupno je 158 djece primalo preporučenu Tamiflu dozu jednom dnevno i to u ispitivanju profilakse nakon izlaganja virusu u kućanstvima (n = 99), u 6-tjednoj pedijatrijskoj studiji sezonske profilakse (n = 49) te u 12-tjednoj pedijatrijskoj studiji sezonske profilakse u imunokompromitiranih bolesnika (n = 10) .

U Tablici 2 prikazane su najčešće prijavljivane nuspojave u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima.

Tablica 2 Najčešće nuspojave zabilježene u ispitivanjima liječenja i prevencije gripe lijekom Tamiflu u djece (doziranje na temelju dobi/tjelesne težine [30 mg do 75 mg jednom dnevno])

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave prema učestalosti			
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		otitis media		
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja		
Poremećaji oka		konjunktivitis (uključujući crvenilo, iscjedak i bol u oku)		
Poremećaji uha i labirinta		bol u uhu	poremećaj bubnjića	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj, kongestija nosa	rinoreja		
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem dijelu abdomena), dispepsija, mučnina		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			dermatitis (uključujući alergijski i atopijski dermatitis)	

Opis odabranih nuspojava

Psijatrijski poremećaji i poremećaji živčanog sustava

Gripu se može povezati s brojnim neurološkim simptomima i promjenama ponašanja koje mogu obuhvaćati događaje poput halucinacija, delirija i abnormalnog ponašanja, koji u nekim slučajevima mogu imati smrtni ishod. Ovi događaji mogu nastupiti kod encefalitisa ili encefalopatije, ali se mogu javiti i bez očite teške bolesti.

U oboljelih od gripe koji su primali Tamiflu, u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su konvulzije i delirij (uključujući simptome kao što su promijenjena razina svijesti, konfuzija, abnormalno ponašanje, deluzije, halucinacije, agitacija, anksioznost i noćne more), koji su u vrlo malom broju slučajeva doveli do samoozljeđivanja ili smrti. Ovi su događaji zabilježeni prvenstveno u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata i često su iznenada započinjali i brzo prestajali. Doprinos lijeka Tamiflu pri tome nije poznat. Ovakvi neuropsijatrijski događaji također su zabilježeni u oboljelih od gripe koji nisu uzimali Tamiflu.

Poremećaji jetre i žuči

Poremećaji jetre i žuči, uključujući hepatitis i povišenu razinu jetrenih enzima u bolesnika sa bolešću sličnom gripi. Ovi slučajevi uključuju i fulminantni hepatitis i zatajenje jetre sa smrtnim ishodom.

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dojenčad mlađa od godine dana)

U dva ispitivanja provedena s ciljem određivanja obilježja farmakokinetike, farmakodinamike i sigurnosnog profila terapije oseltamivrom u 135 djece zaražene gripom mlađe od jedne godine, sigurnosni je profil bio sličan među kohortama različite dobi, a najčešće prijavljene nuspojave bile su povraćanje, proljev i pelenski osip (vidjeti dio 5.2). Nedostatni su podaci za dojenčad postkonceptijske dobi manje od 36 tjedana.

Dostupni podaci o sigurnosti oseltamivira primijenjenog za liječenje gripe u dojenčadi mlađe od godinu dana, prikupljeni iz prospektivnih i retrospektivnih opservacijskih ispitivanja (u koja je bilo uključeno više od 2400 dojenčadi te dobne skupine), pretragom epidemioloških baza podataka i postmarketinških izvještaja, ukazuju da je profil sigurnosti u dojenčadi mlađe od godine dana sličan utvrđenom profilu sigurnosti za djecu od godine dana i stariju.

Starije osobe i bolesnici s kroničnim srčanim bolestima i/ili bolestima dišnog sustava

Populacija uključena u ispitivanja liječenja gripe sastojala se od inače zdravih odraslih osoba/adolescenata i „rizičnih“ bolesnika (bolesnika s povećanim rizikom za razvoj komplikacija povezanih s gripom kao što su starije osobe i bolesnici s kroničnim bolestima srca ili dišnog sustava). Profil sigurnosti u „rizičnih“ bolesnika općenito je bio kvalitativno sličan onomu u inače zdravih odraslih osoba ili adolescenata.

Imunokompromitirani bolesnici

Liječenje gripe u imunokompromitiranih bolesnika ocjenjivalo se u dvama ispitivanjima u kojima su bolesnici primali Tamiflu u standardnoj ili visokoj (dvostruko ili trostruko) dozi (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil lijeka Tamiflu opažen u ovim ispitivanjima bio je u skladu s onim opaženim u prethodnim kliničkim ispitivanjima u kojima se Tamiflu primjenjivao za liječenje gripe u bolesnika svih dobnih skupina koji nisu bili imunokompromitirani (bolesnici koji su inače bili zdravi ili „rizični“ bolesnici [tj. oni s bolestima dišnog sustava i/ili srčanim bolestima kao komorbiditetom]). Najčešće prijavljena nuspojava u imunokompromitirane djece bilo je povraćanje (28%).

U 12-tjednom ispitivanju profilakse provedenom na 475 imunokompromitiranih bolesnika, uključujući 18 djece u dobi od 1 do 12 godina i starije, profil sigurnosti u 238 bolesnika koji su primali oseltamivir bio je u skladu s ranije opaženim profilom u kliničkim ispitivanjima profilaktičke primjene lijeka Tamiflu.

Djeca koja boluju od bronhalne astme

Profil nuspojava u djece koja boluju od bronhalne astme bio je kvalitativno sličan onomu u inače zdrave djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zaprimljene su prijave o predoziranju lijekom Tamiflu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nisu prijavljene nuspojave.

Narav i distribucija nuspojava prijavljenih nakon predoziranja bile su podjednake onima kod primjene terapijskih doza lijeka Tamiflu, koje su opisane u dijelu 4.8 Nuspojave.

Nije poznat specifični antidot.

Pedijatrijska populacija

Predoziranje je češće zabilježeno u djece nego u odraslih i adolescenata. Potreban je oprez kod pripreme Tamiflu oralne suspenzije i davanja pripravaka lijeka Tamiflu djeci.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sustavnu primjenu, inhibitori neuraminidaze; ATK oznaka: J05AH02

Osetamivirfosfat je predlijek aktivnog metabolita (oseltamivirkarboksilata). Aktivni metabolit selektivni je inhibitor enzima neuraminidaze virusa gripe, glikoproteina koji se nalazi na površini viriona. Aktivnost enzima virusne neuraminidaze važna je i za ulazak virusa u nezaražene stanice i za oslobađanje tek formiranih virusnih čestica iz zaraženih stanica te za daljnje širenje virusa u tijelu.

Osetamivirkarboksilat inhibira neuraminidazu virusa gripe A i B *in vitro*. Osetamivirfosfat inhibira infekciju virusom gripe i replikaciju virusa *in vitro*. Osetamivir uzet peroralno inhibira replikaciju virusa gripe A i B i njihovu patogenost *in vivo* na životinjskim modelima infekcije gripom, pri antivirusnoj izloženosti sličnoj onoj koju čovjek postiže uz 75 mg osetamivira dvaput dnevno.

Antivirusna aktivnost osetamivira za gripu A i B potvrđena je eksperimentalnim ispitivanjima na zdravim ispitanicima.

IC₅₀ vrijednosti osetamivira za enzim neuraminidazu, kretale su se kod klinički izolirane gripe A, u rasponu od 0,1 nM do 1,3 nM, a za gripu B su iznosile 2,6 nM. Za gripu B su u objavljenim kliničkim ispitivanjima opažene i veće vrijednosti IC₅₀, do medijana od 8,5 nM

Klinička ispitivanja

Liječenje infekcije gripom

Ova se indikacija temelji na kliničkim ispitivanjima gripe koja se prirodno pojavljivala, u kojima je predominantna bila infekcija gripom A.

Osetamivir je djelotvoran samo protiv bolesti uzrokovane virusom gripe. Stoga se prikazuju samo statistički podaci koji se odnose na osobe zaražene virusom gripe. U kliničkoj studiji koja je uključivala influenza-pozitivne i influenza-negativne ispitanike (s namjerom liječenja; engl. ITT = *intention to treat*), primarna se djelotvornost smanjivala razmjerno broju influenza-negativnih

ispitanika. U ukupno liječenoj populaciji, infekcija virusom gripe potvrđena je u 67 % (raspon 46 % do 74 %) bolesnika uključenih u ispitivanje. Među starijim ispitanicima bilo je 64 % influenza-pozitivnih, a među onima s kroničnim srčanim ili respiratornim oboljenjima bilo je 62 % influenza-pozitivnih. U svim fazama III kliničkih ispitivanja bolesnici su uključivani u ispitivanje samo u vrijeme kada je gripa kružila lokalnom zajednicom.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji: Bolesnici su uključivani u istraživanje ako su se prijavili najkasnije 36 sati od izbijanja prvih simptoma, ako su imali temperaturu $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, koju je pratio barem jedan respiratorni simptom (kašalj, nazalni simptomi ili grlobolja) i barem jedan sustavni simptom (bol u mišićima, zimica/znojenje, opća slabost, umor ili glavobolja). U skupnim analizama svih influenza-pozitivnih odraslih i adolescenata (N =2413) uključenih u ispitivanja liječenja, oseltamivir je u dozi od 75 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana smanjio medijan trajanja gripe za približno jedan dan, odnosno s 5,2 dana (95% CI 4,9 - 5,5 dana) u skupini koja je primala placebo, na 4,2 dana u skupini koja se liječila oseltamivirom (95 % CI 4,0 - 4,4 dana; $p \leq 0,0001$).

Udio ispitanika u kojih su se razvile specifične komplikacije donjih dišnih putova (uglavnom bronhitis) koje su se morale liječiti antibioticima, smanjio se s 12,7 % (135/1063) u skupini koja je primala placebo, na 8,6 % (116/1350) u skupini koja se liječila oseltamivirom ($p = 0,0012$).

Liječenje gripe u visokorizičnoj populaciji: Medijan trajanja gripe u starijih ispitanika (≥ 65 godina) i u osoba s kroničnim srčanim i/ili respiratornim oboljenjima koje su primale oseltamivir dvaput dnevno po 75 mg tijekom 5 dana nije se značajno smanjio. Ukupno trajanje vrućice smanjilo se za jedan dan u skupini koja se liječila oseltamivirom. U starijih influenza-pozitivnih osoba oseltamivir je značajno smanjio incidenciju specifičnih komplikacija donjih dišnih putova (uglavnom bronhitisa), koje su se liječile antibioticima s 19 % (52/268) u skupini koja je primala placebo, na 12 % (29/250) u skupini koja je primala oseltamivir ($p = 0,0156$).

U influenza-pozitivnih bolesnika s kroničnim srčanim i/ili respiratornim bolestima, incidencija komplikacija donjih dišnih putova (uglavnom bronhitisa) liječenih antibioticima bila je 17 % (22/133) u skupini koja je primala placebo, a 14 % (16/118) u skupini koja je primala oseltamivir ($p = 0,5976$).

Liječenje gripe u trudnica: Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja primjene oseltamivira u trudnica, međutim, postoje dokazi prikupljeni tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet i retrospektivnih opservacijskih ispitivanja koji pokazuju korisne učinke sadašnjeg režima doziranja u ovoj populaciji bolesnica u smislu manjeg pobola/smrtosti. Iako rezultati farmakokinetičkih analiza ukazuju na nižu razinu izloženosti aktivnom metabolitu, ne preporučuje se prilagođavati dozu za liječenje ili profilaksu gripe u trudnica (vidjeti dio 5.2 Farmakokinetika, 'Posebne populacije').

Liječenje gripe u djece: U ispitivanju provedenom u skupini inače zdrave djece (65 % influenza-pozitivne), u dobi od 1 do 12 godina (prosječno 5,3 godine), koja su imala povišenu temperaturu ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) uz kašalj ili hunjavicu, 67 % influenza-pozitivnih bolesnika bilo je zaraženo gripom A, a 33 % gripom B. Liječenje oseltamivirom, započeto u roku od 48 sati po izbijanju simptoma, značajno je smanjilo vrijeme do ozdravljenja (definirano kao istovremeni povratak normalnoga zdravlja i aktivnosti te ublažavanje temperature, kašlja i hunjavice) za 1,5 dan (95 % CI 0,6 - 2,2 dana, $p < 0,0001$) u odnosu na placebo. Oseltamivir je smanjio incidenciju akutne upale srednjega uha od 26,5 % (53/200) u skupini koja je primala placebo na 16 % (29/183) u skupini djece koja su primala oseltamivir ($p = 0,013$).

Drugo ispitivanje provedeno je u 334 astmatične djece u dobi od 6 do 12 godina, od kojih je 53,6 % bilo influenza-pozitivno. U skupini koja je primala oseltamivir, medijan trajanja bolesti se nije značajno smanjio. U ovoj populaciji do šestoga dana (posljednjega dana liječenja) FEV₁ je porastao za 10,8 % u skupini koja je primala oseltamivir u odnosu na 4,7 % u skupini koja je primala placebo ($p = 0,0148$).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Tamiflu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije kod gripe. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Indikacija za primjenu u dojenčadi mlađe od 1 godine temelji se na ekstrapolaciji podataka o djelotvornosti u starije djece, dok se preporuke za doziranje temelje na podacima dobivenima farmakokinetičkim modeliranjem (vidjeti dio 5.2).

Liječenje infekcije gripom B: Ukupno je 15 % influenza-pozitivne populacije bilo zaraženo gripom B, a odnosi su u pojedinačnim ispitivanjima varirali od 1 % do 33 %. Medijan trajanja bolesti u osoba zaraženih gripom B nije se znatno razlikovao među liječenim skupinama u pojedinačnim ispitivanjima. Iz svih su provedenih ispitivanja radi analize prikupljeni i objedinjeni podaci o 504 bolesnika zaražena virusom gripe tipa B. Oseltamivir je smanjio vrijeme do ublažavanja svih simptoma za 0,7 dana (95 % CI 0,1 - 1,6 dana; $p = 0,022$), a trajanje vrućice ($\geq 37,8\%$), kašlja i hunjavice za jedan dan (95 % CI 0,4 - 1,7 dana; $p < 0,001$), u usporedbi s placebom.

Liječenje gripe u imunokompromitiranih bolesnika: U randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje, provedeno radi ocjenjivanja sigurnosti i karakteriziranja učinaka oseltamivira na razvoj rezistentnog virusa gripe (primarna analiza) u imunokompromitiranih bolesnika zaraženih virusom gripe, bio je uključen 151 odrasli bolesnik, 7 adolescenata i 9 djece u kojih se mogla ocijeniti djelotvornost oseltamivira (sekundarna analiza, bez statističke snage). Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike s presađenim solidnim organom, bolesnike kojima su presađene hematopoetske matične stanice, bolesnike pozitivne na HIV kojima je broj CD4+ stanica bio < 500 stanica/mm³, bolesnike liječene sistemskom imunosupresijskom terapijom i bolesnike s hematološkom zloćudnom bolešću. Ti su bolesnici bili randomizirani za liječenje u trajanju od 10 dana, počevši unutar 96 sati od nastupa simptoma. Oseltamivir se primjenjivao prema sljedećim režimima: standardna doza (75 mg ili doza prilagođena tjelesnoj težini u djece) dvaput dnevno (73 odrasla bolesnika, 4 adolescenta i 4 djeteta) ili dvostruka doza (150 mg ili doza prilagođena tjelesnoj težini u djece) dvaput dnevno (78 odraslih bolesnika, 3 adolescenta i 5 djece).

Medijan vremena do povlačenja simptoma u odraslih i adolescenata bio je sličan u skupini koja je primala standardnu dozu (103,4 sata [95% CI: 75,4 - 122,7]) i onoj koja je primala dvostruku dozu (107,2 sata [95% CI: 63,9 - 140,0]). U djece je medijan vremena do povlačenja simptoma bio varijabilan te je tumačenje rezultata ograničeno malom veličinom uzroka. Udio odraslih bolesnika sa sekundarnim infekcijama u skupini koja je primala standardnu dozu i onoj koja je primala dvostruku dozu bio je usporediv (8,2% naspram 5,1%). Među adolescentima i djecom samo je jedan bolesnik (adolescent) u skupini koja je primala standardnu dozu imao sekundarnu infekciju (bakterijski sinusitis).

Provedeno je ispitivanje farmakokinetike i farmakodinamike lijeka u teško imunokompromitirane djece (u dobi od ≤ 12 godina, $n=30$) koja su primala standardnu dozu (75 mg ili dozu prilagođenu tjelesnoj težini dvaput dnevno) naspram trostruke doze (225 mg ili doze prilagođene tjelesnoj težini dvaput dnevno) oseltamivira tijekom prilagodljivog razdoblja doziranja od 5 do 20 dana, ovisno o trajanju izlučivanja virusa (srednja vrijednost trajanja liječenja: 9 dana). U skupini koja je primala standardnu dozu nijedan bolesnik nije imao sekundarnu bakterijsku infekciju, dok su u skupini koja je primala trostruku dozu u 2 bolesnika prijavljene sekundarne bakterijske infekcije (bronhitis i sinusitis).

Prevenција gripe

Djelotvornost oseltamivira u prevenciji gripe koja se prirodno pojavljivala pokazana je tijekom jedne studije prevencije u kućanstvima, nakon izloženosti virusu, te u dvije sezonske studije prevencije. Primarni pokazatelj djelotvornosti u svim je ispitivanjima bila incidencija laboratorijski potvrđene gripe. Virulentnost gripe nije predvidiva i razlikuje se od područja do područja te od sezone do sezone, zbog čega varira i broj osoba koje treba liječiti (engl. *number needed to treat*, NNT) da bi se spriječio jedan slučaj gripe.

Prevenција nakon izloženosti virusu: U ispitivanju o indeks-slučajevima gripe (prvi bolesnici koji ukazuju na izbijanje epidemije) provedenom među kontaktima (osobe koje su bile u doticaju s osobom inficiranom virusom gripe) (12,6 % je bilo cijepljeno protiv gripe), primjena oseltamivira, u dozi od 75 mg jednom dnevno, započeta je u roku od 2 dana po izbijanju simptoma kod indeks slučajeva i nastavljena tijekom 7 dana. Gripa je potvrđena u 163 od 377 indeks slučajeva. Oseltamivir je značajno

smanjio incidenciju kliničkih manifestacija gripe u kontakata koji su bili u doticaju s osobama s dokazanom gripom, sa 24/200 (12 %) u skupini koja je primala placebo na 2/205 (1 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje od 92%, [95 % CI 6 – 16; $p \leq 0,0001$]). Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) nakon doticaja s pravim slučajevima gripe bio je 10 (95 % CI 9 – 12) i 16 (95 % CI 15 – 19) u cjelokupnoj populaciji predviđenoj za liječenje (ITT), bez obzira na stanje infekcije indeks slučaja.

Djelotvornost oseltamivira u prevenciji gripe koja se prirodno pojavljivala pokazana je tijekom ispitivanja prevencije nakon izloženosti virusu u kućanstvima, koje je obuhvaćalo odrasle osobe, adolescente i djecu od 1 do 12 godina, koji su bili indeks slučajevi i obiteljski kontakti. Primarni pokazatelj djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je incidencija laboratorijski potvrđene i klinički izražene gripe u kućanstvima. Profilaksa oseltamivirom trajala je 10 dana. U ukupnoj populaciji došlo je do smanjenja incidencije laboratorijski potvrđene i klinički izražene gripe u kućanstvima: od 20 % (27/136) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 7 % (10/135) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 62,7 %, [95 % CI 26,0 – 81,2; $p = 0,0042$]). U kućanstvima u kojima su postojali indeks slučajevi zaraženi gripom došlo je do smanjenja incidencije gripe: od 26 % (23/89) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 11 % (9/84) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 58,5 % [95 % CI 15,6 – 79,6; $p = 0,0114$]).

Prema analizi podskupine djece u dobi od 1 do 12 godina došlo je do znatnog smanjenja incidencije laboratorijski potvrđene klinički izražene gripe: od 19 % (21/111) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 7 % (7/104) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 64,4 % [95 % CI 15,8 – 85,0; $p = 0,0188$]). Među djecom koja na početku nisu bila nositelji virusa došlo je do smanjenja incidencije laboratorijski potvrđene klinički izražene gripe: od 21 % (15/70) u skupini u kojoj nije provedena prevencija, na 4 % (2/47) u skupini u kojoj je prevencija provedena (smanjenje od 80,1 % [95 % CI 22,0 - 94,9; $p = 0,0206$]). Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) u ukupnoj pedijatrijskoj populaciji bio je 9 (95 % CI 7 – 24), a 8 (95 % CI 6, gornju granicu nije moguće procijeniti) u cjelokupnoj populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) i u populaciji djece koja su bila u kontaktu sa indeks slučajevima (ITTII).

Prevencija gripe nakon izloženosti virusu u dojenčadi mlađe od 1 godine tijekom pandemije:

Prevencija tijekom pandemije gripe nije ispitivana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 0 do 12 mjeseci. Vidjeti dio 5.2 za detalje vezane za simulaciju izloženosti virusu.

Prevencija tijekom epidemije gripe u zajednici: U skupnoj analizi rezultata dvaju drugih ispitivanja provedenih na necijepljenim, inače zdravim odraslim osobama, oseltamivir je u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 6 tjedana značajno smanjio incidenciju kliničkih manifestacija gripe od 25/519 (4,8 %) u skupini koja je primala placebo, na 6/520 (1,2 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje od 76 % [95 % CI 1,6 – 5,7; $p = 0,0006$]) za vrijeme izbijanja epidemije gripe u zajednici. Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) u tom je ispitivanju bio 28 (95 % CI 24 – 50). U ispitivanju provedenom na starijim osobama u staračkim domovima, gdje je 80 % ispitanika bilo cijepljeno u vrijeme ispitivanja, oseltamivir u dozi od 75 mg jednom dnevno tijekom 6 tjedana značajno je smanjio incidenciju kliničkih manifestacija gripe s 12/272 (4,4 %) u skupini koja je primala placebo, na 1/276 (0,4 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje od 92 %, [95 % CI 1,5 – 6,6; $p = 0,0015$]). Broj osoba koje je bilo potrebno liječiti da bi se spriječio jedan slučaj gripe (NNT) u tom je ispitivanju bio 25 (95 % CI 23 – 62).

Prevencija gripe u imunokompromitiranih bolesnika: Provedeno je dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano ispitivanje profilakse sezonske gripe u 475 imunokompromitiranih bolesnika (388 osoba s presađenim solidnim organom [195 placebo, 193 oseltamivir], 87 osoba s presađenim krvotvornim matičnim stanicama [43 placebo, 44 oseltamivir], nije bilo osoba s drugim imunosuprimirajućim stanjima), uključujući 18 djece u dobi od 1 do 12 godina. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je odrediti incidenciju kliničke, laboratorijski potvrđene gripe, određene na temelju virusne kulture i/ili četverostrukog povećanja HAI antitijela. Incidencija kliničke, laboratorijski potvrđene gripe bila je 2,9 % (7/238) u placebo skupini i 2,1 % (5/237) u skupini koja je primala oseltamivir (95 % CI -2.3 % – 4.1 %; $p = 0,772$).

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu smanjenja rizika od komplikacija.

Rezistencija na oseltamivir

Klinička ispitivanja: Tijekom Roche sponzoriranih kliničkih ispitivanja provedena su ispitivanja rizika pojave virusa gripe smanjene osjetljivosti ili rezistentnih na oseltamivir. Razvoj virusa rezistentnog na oseltamivir tijekom liječenja zabilježen je češće u djece nego u odraslih, a kretao se u rasponu od manje od 1% u odraslih do 18% u dojenčadi mlađe od 1 godine. U djece za koju je utvrđeno da su imala virus gripe rezistentan na oseltamivir, virus je u načelu bio prisutan tijekom duljeg razdoblja nego u ispitanika koji su imali virus osjetljiv na oseltamivir. Međutim, razvoj rezistencije na oseltamivir tijekom liječenja nije utjecao na odgovor na liječenje i nije uzrokovao produljenje simptoma gripe.

U odraslih i adolescentnih imunokompromitiranih bolesnika liječenih standardnom dozom ili dvostrukom dozom oseltamivira tijekom 10 dana opažena je viša sveukupna incidencija rezistencije na oseltamivir (14,5% [10/69] u skupini koja je primala standardnu dozu i 2,7% [2/74] u skupini koja je primala dvostruku dozu) u usporedbi s podacima iz ispitivanja provedenih u odraslih i adolescentnih bolesnika liječenih oseltamivirom koji su inače bili zdravi. Većina odraslih bolesnika u kojih se razvila rezistencija bili su primatelji presadaka (8/10 bolesnika u skupini liječenoj standardnom dozom te 2/2 bolesnika u skupini koja je primala dvostruku dozu). Većina bolesnika s virusom rezistentnim na oseltamivir bila je zaražena virusom gripe tipa A i dulje je vrijeme bila nositelj virusa.

Incidencija rezistencije na oseltamivir opažena u imunokompromitirane djece (u dobi od ≤ 12 godina) koja su u sklopu dvaju ispitivanja primala Tamiflu i bila ocijenjena radi utvrđivanja rezistencije iznosila je 20,7% (6/29). Od šestoro imunokompromitirane djece u koje je utvrđen razvoj rezistencije na oseltamivir tijekom liječenja, 3 su bolesnika primala standardnu dozu, a 3 bolesnika visoku (dvostruku ili trostruku) dozu. Većina ih je imala akutnu limfocitnu leukemiju i ≤ 5 godina.

Incidencija rezistencije na oseltamivir u kliničkim ispitivanjima

Populacija bolesnika	Bolesnici s mutacijama odgovornima za rezistenciju (%)	
	Fenotipizacija*	Geno- i fenotipizacija*
Odrasli i adolescenti	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Djeca (1-12 godina)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Dojenčad (< 1 godine)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

* Potpuna genotipizacija nije provedena u svim ispitivanjima.

Profilaksa gripe

U dosad provedenim kliničkim ispitivanjima prevencije gripe nakon prethodne izloženosti virusu (7 dana), nakon prethodne izloženosti virusu u kućanstvima (10 dana) i u sezoni gripe (42 dana), kod osoba s normalnim imunim odgovorom nije bilo dokaza pojave rezistencije na lijek povezane s upotrebom lijeka Tamiflu. Kod imunokompromitiranih bolesnika nije opažena rezistencija na lijek tijekom ispitivanja profilakse u trajanju od 12 tjedana.

Klinički podaci i opažanja: Prirodno nastale mutacije koje su bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na oseltamivir *in vitro* nađene su u izolatima virusa gripe A i B u bolesnika koji nisu bili izloženi oseltamiviru. Rezistentni sojevi izdvojeni tijekom liječenja oseltamivirom izolirani su kod bolesnika s normalnim imunim odgovorom i kod imunokompromitiranih bolesnika. Imunokompromitirani bolesnici i mlađa djeca imaju, tijekom liječenja, veći rizik za razvoj virusa rezistentnih na oseltamivir.

Utvrđeno je da virusi rezistentni na oseltamivir izolirani kod bolesnika liječenih oseltamivirom i laboratorijski sojevi virusa rezistentnih na oseltamivir imaju mutaciju na N1 i N2 neuraminidazama. Mutacije odgovorne za rezistenciju pretežno su povezane s virusnim podtipom. Od 2007. godine sporadično je primijećena prirodno nastala rezistencija povezana s mutacijom H275Y u sojevima sezonske gripe H1N1. Čini se da osjetljivost ovih virusa na oseltamivir i njihova prevalencija variraju s obzirom na sezonu i geografski položaj. U 2008. godini je H275Y nađen u > 99 % cirkulirajućih H1N1 izolata virusa gripe u Europi. H1N1 gripa u 2009. godini („svinjska gripa“) je bila gotovo bez

iznimke osjetljiva na oseltamivir, sa samo sporadičnim izvještajima o rezistenciji povezanoj i s terapijskim i s profilaktičkim režimima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općeniti podaci

Apsorpcija

Oseltamivir se odmah nakon peroralne primjene oseltamivirfosfata (predlijek) apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i u velikoj se mjeri, poglavito pod utjecajem jetrenih esteraza, pretvara u aktivni metabolit (oseltamivirkarboksilat). Barem 75 % peroralne doze u sistemsku cirkulaciju dolazi u obliku aktivnog metabolita. Izloženost predlijeku u usporedbi s aktivnim metabolitom iznosi manje od 5 %. Koncentracije predlijeka i aktivnog metabolita u plazmi proporcionalne su dozi i na njih ne utječe istodobno uzimanje hrane.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena raspodjele oseltamivirkarboksilata u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 23 litre u ljudi, što po volumenu odgovara izvanstaničnoj tjelesnoj tekućini. Budući da je aktivnost neuraminidaze izvanstanična, oseltamivirkarboksilat distribuira se na sva mjesta na koja se širi virus gripe.

Vezanje oseltamivirkarboksilata za proteine plazme je zanemarivo (približno 3 %).

Biotransformacija

Oseltamivir se u velikoj mjeri pretvara u oseltamivirkarboksilat uz pomoć pretežito jetrenih esteraza. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ni oseltamivir ni aktivni metabolit nisu supstrati ili inhibitori glavnih izoformi citokroma P450. Ni za jedan od tih spojeva nisu *in vivo* identificirani konjugati faze 2.

Eliminacija

Apsorbirani oseltamivir uglavnom se (> 90 %) eliminira pretvorbom u oseltamivirkarboksilat. Aktivni metabolit dalje se ne metabolizira i eliminira se urinom. Vršne koncentracije oseltamivirkarboksilata u plazmi u većine ispitanika smanjuju se s poluvremenom od 6 do 10 sati. Aktivni metabolit u potpunosti se eliminira putem bubrega. Bubrežni klirens (18,8 l/h) premašuje brzinu glomerularne filtracije (7,5 l/h), što upućuje da se uz glomerularnu filtraciju odvija i tubularna sekrecija. Manje od 20 % radioaktivno obilježene peroralne doze eliminira se stolicom.

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dojenčad mlađa od 1 godine: Farmakokinetika, farmakodinamika i sigurnost primjene lijeka Tamiflu ocijenjene su u dvama otvorenim ispitivanjima bez kontrolne skupine koja su uključivala djecu zaraženu gripom mlađu od jedne godine (n=135). Brzina klirensa aktivnog metabolita, korigirana za tjelesnu težinu, smanjuje se s dobi manjom od jedne godine. U najmlađe je dojenčadi varijabilnija i izloženost metabolitu. Dostupni podaci upućuju na to da izloženost nakon primjene doze od 3 mg/kg u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci omogućuje izloženost predlijeku i metabolitu za koju se pretpostavlja da će biti učinkovita, uz sigurnosni profil usporediv s onim zabilježenim u starije djece i odraslih kod primjene odobrene doze (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2). Prijavljene nuspojave bile su u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom u starije djece.

Nema dostupnih podataka o prevenciji gripe nakon izlaganja virusu u dojenčadi mlađe od 1 godine. Prevencija tijekom epidemije gripe u zajednici nije ispitivana u djece mlađe od 12 godina.

Prevencija gripe nakon izloženosti virusu dojenčadi mlađe od 1 godine tijekom pandemije:

Simulacija doziranja od 3 mg/kg jednom dnevno u dojenčadi <1 godine pokazuje izloženost u istom rasponu ili višu kao jednom dnevno doziranje od 75 mg u odraslih. Izloženost ne prekoračuje onu za liječenje dojenčadi <1 godine (3 mg/kg dvaput dnevno) i očekuje se da rezultira usporedivim

sigurnosnim profilom (vidjeti dio 4.8). Klinička ispitivanja profilakse u dojenčadi mlađoj <1 godine nisu provedena.

Dojenčad i djeca u dobi od 1 godine i starija: Farmakokinetika oseltamivira ocjenjivana je tijekom farmakokinetičkog ispitivanja primjene jednokratne doze u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 1 do 16 godina. Višekratna doza ispitivala se na malom broju djece uključene u kliničko ispitivanje djelotvornosti. U mlađe djece se predlijek i aktivni metabolit uklanja brže nego u odraslih, što rezultira manjom izloženosti dozi danoj u mg/kg. Doza od 2 mg/kg rezultira izloženosti oseltamivirkarboksilatu usporedivom s izloženosti koja se u odraslih postiže jednom dozom od 75 mg (približno 1 mg/kg). Farmakokinetika oseltamivira u djece i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih jednaka je onoj u odraslih osoba.

Starije osobe

Izloženost aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 25 % do 35 % veća u starijih osoba (od 65 do 78 godina) u usporedbi s odraslim osobama mlađima od 65 godina koji su primali usporedive doze oseltamivira. Farmakokinetička poluvremena u starijih osoba bila su podjednaka u odnosu na mlađe odrasle osobe. Na temelju izloženosti i podnošenja lijeka može se zaključiti da u starijih osoba nisu potrebne prilagodbe doze, ako nema dokaza o umjereno ili teško oštećenoj bubrežnoj funkciji (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Primjena oseltamivirfosfata od 100 mg dvaput dnevno tijekom 5 dana u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije pokazala je da je izloženost oseltamivirkarboksilatu obrnuto proporcionalna oštećenju bubrežne funkcije. Za doziranje vidjeti dio 4.2.

Oštećenje jetrene funkcije

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ne očekuje značajno povećanje izloženosti oseltamiviru ni značajno smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu (vidjeti dio 4.2).

Trudnice

Populacijska farmakokinetička analiza objedinjenih podataka pokazuje da u trudnica režim doziranja lijeka Tamiflu opisan u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene dovodi do niže razine izloženosti (u prosjeku 30% tijekom sva tri tromjesečja) aktivnom metabolitu nego u žena koje nisu trudne. Međutim, ta niža predviđena razina izloženosti i dalje se nalazi iznad inhibicijskih koncentracija (vrijednosti IC₉₅) i na razini kojom se ostvaruje terapijski učinak na čitav niz sojeva virusa gripe. Osim toga, dokazi iz opservacijskih ispitivanja ukazuju na korisne učinke sadašnjeg režima doziranja u ovoj populaciji bolesnica. Stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu za liječenje ili profilaksu gripe u trudnica (vidjeti dio 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje).

Imunokompromitirani bolesnici

Populacijske farmakokinetičke analize ukazuju na to da liječenje oseltamivirom u odraslih i pedijatrijskih (< 18 godina) imunokompromitiranih bolesnika (kako je opisano u dijelu 4.2 Doziranje i način primjene) dovodi do povećane razine predviđene izloženosti (od približno 5% do 50%) aktivnom metabolitu u odnosu na bolesnike koji nisu imunokompromitirani, uz usporediv klirens kreatinina. S obzirom na široku sigurnosnu marginu aktivnog metabolita, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika prema statusu imunokompromitiranosti. Međutim, u imunokompromitiranih bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije doze treba prilagoditi kako je navedeno u dijelu 4.2 'Doziranje i način primjene'.

Analize farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka iz dvaju ispitivanja provedenih u imunokompromitiranih bolesnika pokazale su da razine izloženosti više od onih koje se postižu nakon primjene standardne doze nisu donijele nikakvu značajnu dodatnu korist.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni iz konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti ne upućuju na osobitu opasnost za ljude. Rezultati konvencionalnih ispitivanja karcinogenosti na glodavcima pokazali su trend o dozi ovisnog povećanja incidencije nekih tumora tipičnih za korištene sojeve glodavaca. Uzimajući u obzir granice izloženosti u odnosu na očekivanu izloženost u ljudi, ta otkrića ne mijenjaju odnos koristi i rizika pri primjeni lijeka Tamiflu u prihvaćenim terapijskim indikacijama.

Ispitivanje teratogenosti provedeno je na štakorima i kunićima u dozama do 1500 mg/kg/dan, odnosno 500 mg/kg/dan. Nije primijećen nikakav učinak na fetalni razvoj. Ispitivanje fertiliteta uz doze do 1500 mg/kg/dan na štakorima pokazalo je da nema neželjenih učinaka ni za jedan spol. U pre- i postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočen je produljeni porod pri dozama od 1500 mg/kg/dan: sigurnosna granica između izloženosti u ljudi i najvećih doza koje nisu imale štetnih učinaka (500 mg/kg/dan) u štakora je 480 puta veća za oseltamivir, a 44 puta za aktivni metabolit. Izloženost fetusa u štakora i kunića iznosila je približno 15 % do 20 % izloženosti majke.

U ženki štakora se u laktacijskom razdoblju oseltamivir i aktivni metabolit izlučuju u mlijeko. Ograničeni podaci pokazuju da se oseltamivir i njegov aktivni metabolit izlučuju u ljudsko mlijeko. Ekstrapolacija podataka dobivenih na životinjama omogućuje procjenu od 0,01 mg/dan (oseltamivir), odnosno 0,3 mg/dan (aktivni metabolit).

Mogućnost senzibilizacije kože na oseltamivir primijećena je u testu "maksimizacije" na zamorcima. Približno 50 % životinja koje su primale neformuliranu djelatnu tvar imalo je eritem. Reverzibilna iritacija očiju otkrivena je u kunića.

Dok vrlo visoke jednokratne peroralne doze soli oseltamivirfosfata, do najveće testirane doze (1310 mg/kg) nisu imale štetan utjecaj na odrasle štakore, takve doze su kod mladih, 7 dana starih štakora izazivale toksičnost, uključujući i smrt. Te su reakcije primijećene kod doze od 657 mg/kg i više. Kod doza od 500 mg/kg, nisu primijećene nikakve nuspojave, uključujući i kronično liječenje (500 mg/kg/dan primijenjeno od 7. do 21. dana nakon poroda).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)

natrijev dihidrogencitrat (E331[a])

ksantanska guma (E415)

natrijev benzoat (E211)

saharinnatrij (E954)

titanijev dioksid (E171)

voćna aroma (uključujući maltodekstrin [kukuruzni škrob], propilenglikol, arapska guma E414 i prirodno identične okuse [koji se uglavnom sastoje od banane, ananasa i breskve]).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon rekonstitucije, čuvati 10 dana na temperaturi ispod 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena boca jantarne boje od 100 ml (zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, vanjski dio: polietilen; unutarnji dio: polipropilen; obloga: polietilen) s 13 g praška za oralnu suspenziju, plastični nastavak za bocu (polietilen niske gustoće), plastična štrcaljka za usta od 3 ml (graduira po 0,1 ml) i plastična štrcaljka za usta od 10 ml (graduira po 0,5 ml) (tijelo i klip: polipropilen, silikonski zaštitni prsten) te plastična odmjerne čašica (polipropilen).

Veličina pakiranja: 1 boca.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Preporučuje se da ljekarnik rekonstituirá oralnu suspenziju lijeka Tamiflu prije izdavanja bolesniku.

Nakon rekonstitucije s 55 ml vode, upotrebljiva količina oralne suspenzije omogućuje korištenje ukupno 10 doza od 30 mg oseltamivira.

Priprema oralne suspenzije

1. Lagano kucnite nekoliko puta po zatvorenoj boci da biste protresli prašak.
2. Izmjerite 55 ml vode napunivši odmjernu čašicu do označene razine (odmjerne čašica je priložena u pakiranju).
3. Dodajte svih 55 ml vode u bocu, zatvorite je te zatvorenu bocu dobro tresite 15 sekundi.
4. Uklonite zatvarač i utisnite plastični nastavak u vrat boce.
5. Čvrsto zatvorite bocu zatvaračem (preko plastičnog nastavka). Tako ćete biti sigurni da se utisnuti plastični nastavak nalazi u pravilnom položaju.

Nakon rekonstitucije, Tamiflu prašak za oralnu suspenziju daje mutnu, bijelu do svijetložutu suspenziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/222/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. studenog 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107. c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

- **Uvjeti ili ograničenja vezani uz sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka**

Nositelj odobrenja će osigurati da u vrijeme stavljanja u promet Tamiflu 6 mg/ml praška za oralnu suspenziju svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati ili primjenjivati Tamiflu dobiju Pismo zdravstvenim radnicima, tekst kojega je priložen Izvješću CHMP-a. Nositelj odobrenja će dogovoriti plan komunikacije Pisma zdravstvenim radnicima s nadležnim nacionalnim tijelom u državi članici u kojoj će se pismo distribuirati.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljać će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule
oseltamivir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 30 mg oseltamivira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/222/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tamiflu 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 30 mg kapsule
oseltamivir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule
oseltamivir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 45 mg oseltamivira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/222/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tamiflu 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 45 mg kapsule
oseltamivir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule
oseltamivir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat, koji odgovara 75 mg oseltamivira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/222/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tamiflu 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 75 mg kapsule
oseltamivir

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Tamiflu 6 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
oseltamivir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca sadrži 390 mg oseltamivira. Konačni volumen nakon pripreme iznosi 65 ml. Svaki ml suspenzije sadrži 6 mg oseltamivira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži sorbitol
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 boca
Također sadrži 1 plastični nastavak za bocu, 1 plastičnu odmjernu čašicu (55 ml), 1 plastičnu štrcaljku za usta od 3 ml i 1 plastičnu štrcaljku za usta od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta nakon pripreme
Prije uporabe bocu dobro protresti
Upozorenje: štrcaljka za usta je graduirana u mililitrima (ml)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C
Nakon pripreme čuvati 10 dana na temperaturi ispod 25 °C

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/02/222/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

tamiflu

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica boce

1. NAZIV LIJEKA

Tamiflu 6 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
oseltamivir

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta nakon pripreme
Prije uporabe bocu dobro protresti

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Volumen pripremljene suspenzije je 65 ml
1 ml sadrži 6 mg oseltamivira

6. DRUGO

Prašak: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C
Oralna suspenzija: Čuvati 10 dana na temperaturi ispod 25 °C

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule oseltamivir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tamiflu i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu
3. Kako uzimati Tamiflu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tamiflu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tamiflu i za što se koristi

- Tamiflu se primjenjuje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **liječenje gripe** (*influenca*). Može se koristiti kada imate simptome gripe, a poznato je da virus gripe kruži u zajednici.
- Tamiflu se također može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od 1 godine za **prevenciju gripe**, o čemu se odlučuje od slučaja do slučaja – primjerice ako ste bili u kontaktu s nekim tko ima gripu.
- Tamiflu se može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **preventivno liječenje** u iznimnim okolnostima - primjerice, ako vlada globalna epidemija gripe (*pandemija gripe*), a sezonsko cjepivo protiv gripe možda neće pružiti dostatnu zaštitu.

Tamiflu sadrži *oseltamivir*, koji pripada skupini lijekova pod nazivom *inhibitori neuraminidaze*. Ovi lijekovi sprječavaju širenje virusa gripe u tijelu. Oni ublažavaju ili sprječavaju simptome infekcije virusom gripe.

Influenca, koja se obično naziva gripom, je infekcija koju izaziva virus. Simptomi gripe često uključuju nagli porast temperature (više od 37,8 °C), kašalj, curenje ili začepljenje nosa, glavobolju, bolove u mišićima i izrazit umor. Osim gripe, iste simptome mogu izazvati i druge infekcije. Prava infekcija gripom događa se samo tijekom godišnjih *epidemija* u vrijeme kada se virus gripe širi zajednicom. Izvan razdoblja epidemije takve simptome obično izazivaju druge vrste bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu

Nemojte uzimati Tamiflu

- **ako ste alergični** (*preosjetljivi*) na oseltamivir ili neki drugi sastojak lijeka Tamiflu naveden u dijelu 6.

Obratite se liječniku ako se to odnosi na Vas. Nemojte uzimati Tamiflu.

Upozorenja i mjere opreza

Prije uzimanja lijeka Tamiflu Vaš liječnik mora znati

- jeste li **alergični na druge lijekove**
- imate li **problema s bubrezima**. U tom će slučaju možda trebati prilagoditi dozu.
- bolujete li od **neke teške bolesti** koju biste morali odmah bolnički liječiti
- ako Vam **imunološki sustav** ne funkcionira
- ako imate kroničnu **srčanu ili plućnu bolest**

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu **odmah obavijestite liječnika:**

- ako primijetite promjene u ponašanju ili raspoloženju (*neuropsihijatrijske događaje*), naročito u djece i adolescenata. To mogu biti znakovi rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava.

Tamiflu nije cjepivo protiv gripe

Tamiflu nije cjepivo: on liječi infekciju ili sprječava širenje virusa. Cjepivo stvara protutijela protiv virusa. Tamiflu neće promijeniti učinkovitost cjepiva protiv gripe i liječnik Vam može propisati i Tamiflu i cjepivo protiv gripe.

Drugi lijekovi i Tamiflu

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta. Osobito su važni sljedeći lijekovi:

- klorpropamid (koristi se za liječenje šećerne bolesti)
- metotreksat (koristi se, primjerice, za liječenje reumatoidnog artritisa)
- fenilbutazon (koristi se za liječenje boli i upale)
- probenecid (koristi se za liječenje gihta)

Trudnoća i dojenje

Morate obavijestiti svog liječnika ako ste trudni, mislite da ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Učinci na dojenčad nisu poznati. Morate obavijestiti svog liječnika ako dojite kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Prije uzimanja bilo kakvog lijeka upitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tamiflu ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Informacije o nekim sastojcima lijeka Tamiflu

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tamiflu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite Tamiflu što prije, najbolje u prva dva dana nakon pojave simptoma gripe.

Preporučene doze

Za liječenje gripe uzmite dvije doze dnevno. Obično se jedna doza uzima ujutro, a jedna navečer. **Važno je da dovršite cijelu 5-dnevnu terapiju**, čak i ako se ubrzo počnete osjećati bolje.

U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati 10 dana.

Za prevenciju gripe ili nakon kontakta sa zaraženom osobom uzimajte jednu dozu dnevno tijekom 10 dana. Najbolje je da tu dozu uzimate ujutro uz doručak.

U posebnim okolnostima kao što je rasprostranjena gripa te u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati najdulje 6 ili 12 tjedana.

Preporučena doza određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika. Morate uzimati onu količinu kapsula ili oralne suspenzije koju je propisao liječnik.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
Više od 40 kg	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** jednom dnevno

*U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**75 mg se može dobiti uzimanjem jedne kapsule od 30 mg i jedne kapsule od 45 mg

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
10 do 15 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno	30 mg jednom dnevno
Više od 15 kg i do 23 kg	45 mg dvaput dnevno	45 mg dvaput dnevno	45 mg jednom dnevno
Više od 23 kg i do 40 kg	60 mg dvaput dnevno	60 mg dvaput dnevno	60 mg jednom dnevno
Više od 40 kg	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** jednom dnevno

*U djece s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**75 mg se može dobiti uzimanjem jedne kapsule od 30 mg i jedne kapsule od 45 mg

Dojenčad mlađa od 1 godine (0 do 12 mjeseci)

Primjena lijeka Tamiflu u dojenčadi mlađe od 1 godine za prevenciju gripe tijekom pandemije gripe treba se temeljiti na procjeni liječnika o potencijalnoj koristi liječenja naspram bilo kojeg potencijalnog rizika za dojenče.

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
3 kg do 10+ kg	3 mg po kg tjelesne težine**, dvaput dnevno	3 mg po kg tjelesne težine**, dvaput dnevno	3 mg po kg**, jednom dnevno

*U dojenčadi s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**mg po kg = mg po svakom kilogramu tjelesne težine dojenčeta. Primjerice:

Ako 6-mjesečno dijete ima 8 kg, doza je

8 kg x 3 mg po kg = 24 mg

Način primjene

Progutajte kapsule cijele s vodom. Nemojte ih lomiti ni žvakati.

Tamiflu možete uzeti s hranom ili bez nje, no uzimanje s hranom može smanjiti mogućnost mučnine i povraćanja.

Osobe koje imaju poteškoća s uzimanjem kapsula mogu uzimati lijek u tekućem obliku, *Tamiflu oralnu suspenziju*. Ako trebate Tamiflu oralnu suspenziju, a taj oblik nije dostupan u ljekarni, možete

pripremiti tekući oblik lijeka Tamiflu iz ovih kapsula. **Pogledajte dio *Pripremanje tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće***, na suprotnoj stranici.

Ako uzmete više lijeka Tamiflu nego što ste trebali

Prestanite uzimati Tamiflu i odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

U većini slučajeva predoziranja korisnici lijeka nisu prijavili nikakve nuspojave. Kada su prijavljene nuspojave, one su bile slične onima kod uzimanja normalnih doza, koje su popisane u dijelu 4. Predoziranje je prijavljeno češće kada se Tamiflu davao djeci, nego u odraslih i adolescenata. Potreban je oprez kod pripreme tekućeg oblika lijeka Tamiflu za djecu kao i kod primjene Tamiflu kapsula ili tekućeg oblika lijeka Tamiflu djeci.

Ako ste zaboravili uzeti Tamiflu

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako prestanete uzimati Tamiflu

Nema nuspojava kad prestanete uzimati Tamiflu. No, ako Tamiflu prestanete uzimati ranije nego što Vam je to liječnik savjetovao, mogu se ponovno pojaviti simptomi gripe. Uvijek dovršite cijelu terapiju koju Vam je propisao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mnoge od sljedećih nuspojava mogu biti i posljedica gripe.

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su rijetko nakon stavljanja oseltamivira u promet:

- anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije: teške alergijske reakcije s oticanjem lica i kože, osipom koji svrbi, padom krvnog tlaka i otežanim disanjem
- poremećaji jetre (fulminantni hepatitis, poremećaj jetrene funkcije i žutica): žutilo kože i bjeloočnica, promjena boje stolice, promjene ponašanja
- angioneurotski edem: iznenadno jako oticanje kože, uglavnom u području glave i vrata, uključujući oči i jezik, uz otežano disanje
- Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza: komplicirana alergijska reakcija koja može biti opasna po život, teška upala vanjskog, a možda i unutarnjeg sloja kože, koja počinje s vrućicom, grloboljom i umorom, osip kože koji se razvija u mjehuriće, ljuštenje većih područja kože, moguće otežano disanje i nizak krvni tlak
- krvarenje u probavnom sustavu: dugotrajno krvarenje iz debelog crijeva ili pljuvanje krvi
- neuropsihijatrijski poremećaji opisani u nastavku.

Ako primijetite neki od tih simptoma, odmah zatražite liječničku pomoć.

Najčešće (vrlo često i često) prijavljene nuspojave lijeka Tamiflu su mučnina, povraćanje, bol i nelagoda u trbuhu, glavobolja i bol. One se najčešće pojavljuju nakon prve doze lijeka i obično se povlače po nastavku liječenja. Njihova se učestalost smanjuje ako se lijek uzima s hranom.

Rijetke, ali ozbiljne nuspojave: odmah zatražite liječničku pomoć

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu prijavljeni su rijetki događaji koji uključuju:

- konvulzije i delirij, uključujući promjenu razine svijesti
- smetenost, promjenu ponašanja
- obmanutost, halucinacije, uznemirenost, tjeskobu, noćne more

Ovi su događaji prijavljeni prvenstveno u djece i adolescenata i često su iznenada počinjali i brzo prestajali. U nekoliko su slučajeva doveli do samoozljeđivanja, ponekad sa smrtnim ishodom. Ovakvi neuropsihijatrijski događaji također su prijavljeni u oboljelih od gripe koji nisu uzimali Tamiflu.

- Bolesnike, a naročito djecu i adolescente, treba pomno nadzirati kako bi se uočile eventualne gore opisane promjene ponašanja.

Ako primijetite neki od tih simptoma, osobito u mlađih osoba, **odmah zatražite liječničku pomoć**.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- mučnina

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bronhitis
- infekcija virusom herpesa
- kašalj
- omaglica
- vrućica
- bol
- bolovi u udovima
- curenje nosa
- poteškoće sa spavanjem
- grlobolja
- bol u trbuhu
- umor
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- infekcije gornjih dišnih putova (upala nosa, grla i sinusa)
- želučane tegobe
- povraćanje

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije
- promjena razine svijesti
- konvulzije
- poremećaji srčanog ritma
- blagi do teški poremećaji jetrene funkcije
- kožne reakcije (upala kože, crveni osip koji svrbi, ljuskice na koži)

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- trombocitopenija (smanjen broj trombocita)
- smetnje vida

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kašalj
- začepljen nos
- povraćanje

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- konjunktivitis (crvene oči te iscjedak ili bol u očima)

- upala uha i drugi poremećaji uha
- glavobolja
- mučnina
- curenje nosa
- bol u trbuhu
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- želučane tegobe

Manje česte nuspojave

(*mogu se javiti u do 1 na 100 osoba*):

- upala kože
- poremećaj bubnjića

Dojenčad mlađa od 1 godine

Prijavljene nuspojave u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci uglavnom su slične nuspojavama prijavljenima u starije djece (u dobi od 1 godine i starije). Dodatno su prijavljeni proljev i pelenski osip.

Ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna ili primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Međutim,

- **ako ste Vi ili Vaše dijete često bolesni, ili**
- **ako se simptomi gripe pogoršavaju ili ako vrućica potraje,**

što prije obavijestite liječnika.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tamiflu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tamiflu sadrži

- Jedna tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat koji odgovara 30 mg oseltamivira
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: škrob (kukuruzni) prethodno geliran; talk; povidon; karmelozanatrij, umrežena i natrijev stearilfumarat
Ovojnica kapsule: želatina, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)
Tinta: šelak (E904), titanijev dioksid (E171) i boja „FDiC Blue 2“ (indigo karmin, E132).

Kako Tamiflu izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula od 30 mg se sastoji od svijetložutog neprozirnog tijela s natpisom "ROCHE" i svijetložute neprozirne kapice s natpisom "30 mg". Natpisi su plave boje.

Tamiflu 30 mg tvrde kapsule su dostupne u blister pakiranju s 10 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

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 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Informacija za korisnika

Za osobe koje ne mogu progutati kapsule, uključujući vrlo malu djecu, postoji tekući oblik lijeka, *Tamiflu oralna suspenzija*.

Ako trebate tekući oblik lijeka, ali on nije dostupan, suspenzija se može pripremiti u ljekarni iz Tamiflu kapsula (vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*). Taj ljekarnički pripravak je opcija kojoj se daje prednost.

Ako nije dostupan ni ljekarnički pripravak, možete pripremiti tekući oblik lijeka Tamiflu kod kuće.

Doza je ista i za liječenje i za prevenciju gripe. Razlika je u tome koliko često se lijek daje.

Priprema tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće:

- **Ako imate odgovarajuću kapsulu** za dozu koja je potrebna (dozu od 30 mg ili 60 mg), otvorite kapsulu i njezin sadržaj umiješati u jednu čajnu žličicu (ili manje) prikladne slatke hrane. To je obično primjereno za djecu stariju od 1 godine. **Pogledajte prethodne upute.**
- **Ako su Vam potrebne manje doze lijeka**, priprema tekućeg oblika lijeka Tamiflu iz kapsula uključuje dodatne korake. To je obično primjereno za mlađu djecu i dojenčad: njima je obično potrebna doza lijeka Tamiflu manja od 30 mg. **Pogledajte upute u nastavku.**



Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Da biste pripremili dozu od 30 mg ili 60 mg, potrebno Vam je:

- jedna ili dvije Tamiflu kapsule od 30 mg
- oštre škare
- jedna zdjelica
- čajna žličica (žličica od 5 ml)
- voda
- **slatka hrana** koja će prikriti gorak okus praška.
To može biti čokoladni sirup, sirup s okusom trešnje ili desertni preljevi, primjerice preljev od karamela ili čokolade. Možete pripremiti i šećernu vodu tako da pomiješate žličicu vode s tri četvrtine (3/4) žličice šećera.

1. korak: Provjerite je li doza točna

Kako biste odredili točnu količinu lijeka koju treba primijeniti, potražite bolesnikovu tjelesnu težinu na lijevoj strani tablice. Pogledajte stupac na desnoj strani tablice da provjerite koliko kapsula Vam je potrebno da biste bolesniku dali jednu dozu. Količina je ista i za liječenje i za prevenciju gripe.

doza od 30 mg	
doza od 60 mg	

Kapsule od 30 mg smijete koristiti samo za doze od 30 mg i 60 mg. Ne pokušavajte pripremiti doze od 45 mg ili 75 mg koristeći sadržaj kapsule od 30 mg. Umjesto toga upotrijebite kapsulu odgovarajuće jačine.

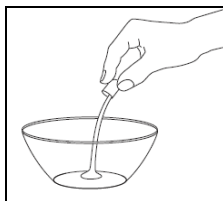
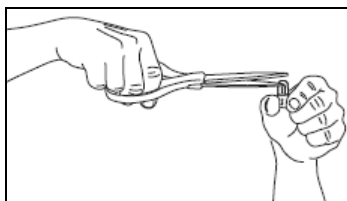
Tjelesna težina	Doza lijeka Tamiflu	Broj kapsula od 30 mg
Do 15 kg	30 mg	1 kapsula
Više od 15 kg do 23 kg	45 mg	Ne koristiti kapsule od 30 mg
Više od 23 kg do 40 kg	60 mg	2 kapsule

2. korak: Istresite sav prah u zdjelicu

Držite **kapsulu od 30 mg** uspravno iznad zdjelice te škarama pažljivo odrežite zaobljeni vrh. Istresite sav prah u zdjelicu.

Za dozu od 60 mg, otvorite drugu kapsulu. Istresite sav prah u zdjelicu.

Pažljivo rukujte prahom jer može nadražiti kožu i oči.



3. korak: Zasladijte prah i dajte dozu

Dodajte malu količinu – ne više od jedne čajne žličice - slatke hrane u zdjelicu s prahom.

Tako ćete prikriti gorak okus Tamiflu praha.

Dobro promiješajte mješavinu.



Bolesniku odmah **dajte cijeli sadržaj** zdjelice.

Ako je u zdjelici **ostalo nešto mješavine**, isperite zdjelicu malom količinom vode i dajte bolesniku da sve to popije.

Ponovite ovaj postupak svaki put kada trebate dati lijek.

Dojenčad mlađa od jedne godine

Da biste pripremili jednu manju dozu, potrebno Vam je:

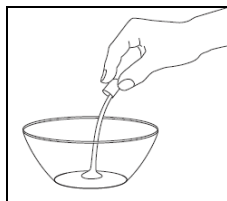
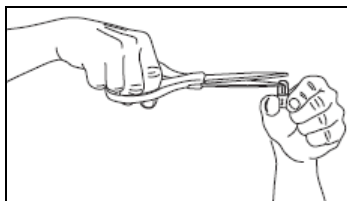
- **jedna Tamiflu kapsula od 30 mg**
- **oštre škare**
- **dvije zdjelice** (za svako dijete upotrijebite nove dvije zdjelice)
- **jedna velika štrcaljka za usta** da odmjerite vodu – štrcaljka od 5 ili 10 ml
- **jedna mala štrcaljka za usta** koja ima oznake na svakih 0,1 ml, da date dozu lijeka
- **čajna žličica (žličica od 5 ml)**
- **voda**
- **slatka hrana** koja će prikriti gorak okus lijeka Tamiflu.

To može biti čokoladni sirup, sirup s okusom trešnje ili desertni preljevi, primjerice preljev od karamela ili čokolade.

Možete pripremiti i šećernu vodu: pomiješajte žličicu vode s tri četvrtine (3/4) žličice šećera.

1. korak: Istresite sav prah u zdjelicu

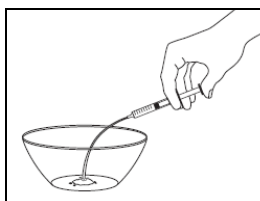
Držite **kapsulu od 30 mg** uspravno iznad jedne zdjelice te škarama pažljivo odrežite zaobljeni vrh. Pažljivo rukujte prahom: može Vam nadražiti kožu i oči. Istresite sav prah u zdjelicu, bez obzira koju dozu pripremate. Količina je ista i za liječenje i za prevenciju gripe.



2. korak: Dodajte vodu da razrijedite lijek

U prvu štrcaljku navucite **5 ml vode.**

Dodajte vodu u zdjelicu s prahom.



Miješajte sadržaj čajnom žličicom oko 2 minute.



Ne brinite ako se sav prah ne otopi. Neotopljeni prah sadrži samo neaktivne sastojke.

3. korak: Odaberite točnu količinu za težinu svog djeteta

Potražite djetetovu tjelesnu težinu na lijevoj strani tablice.

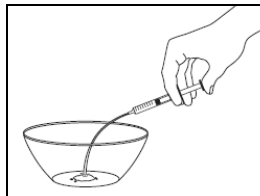
U stupcu na desnoj strani tablice navodi se koliko tekuće mješavine trebate navući.

Dojenčad mlađa od 1 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu)

Tjelesna težina djeteta (najbliža)	Koliko mješavine treba uvući u štrcaljku
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg ili više	5,0 ml

4. korak: Navucite tekuću mješavinu

Provjerite imate li pravilnu veličinu štrcaljke.
Navucite točnu količinu tekuće mješavine iz prve zdjelice.
Navucite je pažljivo tako da ne bude zračnih mjehurića.
Nježno izlijte točnu dozu u drugu zdjelicu.



5. Zasladite i dajte djetetu

Dodajte malu količinu - ne više od 1 čajne žličice - slatke hrane u drugu zdjelicu.
To će prikriti gorak okus lijeka Tamiflu.
Dobro promiješajte slatku hranu i tekući Tamiflu.



Djetetu odmah **dajte cijeli sadržaj** druge zdjelice (Tamiflu tekuću mješavinu s dodanom slatkom hranom).

Ako je u drugoj zdjelici nešto preostalo, isperite zdjelicu malom količinom vode i neka dijete sve to popije. Djeci koja ne mogu piti iz zdjelice preostalu tekućinu dajte žlicom ili na bocu.

Dajte djetetu da nešto popije.

Odbacite neupotrijebljenu količinu tekućine iz prve zdjelice.

Ponovite ovaj postupak svaki put kada trebate dati lijek.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Bolesnici koji ne mogu progutati kapsule:

Tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju (6 mg/ml) je proizvod kojem se daje prednost kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula, ili ako su potrebne manje doze lijeka. U slučaju kada Tamiflu prašak za oralnu suspenziju nije dostupan, ljekarnik može pripremiti suspenziju (6 mg/ml) iz Tamiflu kapsula. Ako ni suspenzija pripremljena u ljekarni nije dostupna, bolesnici mogu pripremiti suspenziju iz kapsula kod kuće.

Moraju se osigurati **štrcaljke za usta** (oralne štrcaljke) odgovarajućeg volumena i s odgovarajućim mjernim oznakama za potrebe davanja suspenzije pripremljene u ljekarni i za potrebe pripreme kod kuće. U oba slučaja, bilo bi poželjno potrebne volumene naznačiti na štrcaljkama. Za pripremu kod kuće treba osigurati odvojene štrcaljke za uzimanje točnog volumena vode i za odmjeravanje potrebne količine mješavine Tamiflu-voda. Za odmjeravanje 5,0 ml vode treba koristiti štrcaljke od 5 ml ili 10 ml.

Odgovarajuće veličine štrcaljki potrebnih za uzimanje točnog volumena Tamiflu suspenzije (6 mg/ml) navedene su u nastavku.

Dojenčad mlađa od 1 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu):

Doza lijeka Tamiflu	Količina Tamiflu mješavine	Veličina štrcaljke koju treba koristiti (graduacija po 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (ili 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule oseltamivir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tamiflu i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu
3. Kako uzimati Tamiflu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tamiflu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tamiflu i za što se koristi

- Tamiflu se primjenjuje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **liječenje gripe** (*influenca*). Može se koristiti kada imate simptome gripe, a poznato je da virus gripe kruži u zajednici.
- Tamiflu se također može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od 1 godine za **prevenciju gripe**, o čemu se odlučuje od slučaja do slučaja – primjerice ako ste bili u kontaktu s nekim tko ima gripu.
- Tamiflu se može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **preventivno liječenje** u iznimnim okolnostima - primjerice, ako vlada globalna epidemija gripe (*pandemija gripe*), a sezonsko cjepivo protiv gripe možda neće pružiti dostatnu zaštitu.

Tamiflu sadrži *oseltamivir*, koji pripada skupini lijekova pod nazivom *inhibitori neuraminidaze*. Ovi lijekovi sprječavaju širenje virusa gripe u tijelu. Oni ublažavaju ili sprječavaju simptome infekcije virusom gripe.

Influenca, koja se obično naziva gripom, je infekcija koju izaziva virus. Simptomi gripe često uključuju nagli porast temperature (više od 37,8 °C), kašalj, curenje ili začepljenje nosa, glavobolju, bolove u mišićima i izrazit umor. Osim gripe, iste simptome mogu izazvati i druge infekcije. Prava infekcija gripom događa se samo tijekom godišnjih *epidemija* u vrijeme kada se virus gripe širi zajednicom. Izvan razdoblja epidemije takve simptome obično izazivaju druge vrste bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu

Nemojte uzimati Tamiflu

- **ako ste alergični** (*preosjetljivi*) na oseltamivir ili neki drugi sastojak lijeka Tamiflu naveden u dijelu 6.

Obratite se liječniku ako se to odnosi na Vas. Nemojte uzimati Tamiflu.

Upozorenja i mjere opreza

Prije uzimanja lijeka Tamiflu Vaš liječnik mora znati

- jeste li **alergični na druge lijekove**
- imate li **problema s bubrezima**. U tom će slučaju možda trebati prilagoditi dozu.
- bolujete li od **neke teške bolesti** koju biste morali odmah bolnički liječiti
- ako Vam **imunološki sustav** ne funkcionira
- ako imate kroničnu **srčanu ili plućnu bolest**

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu **odmah obavijestite liječnika:**

- ako primijetite promjene u ponašanju ili raspoloženju (*neuropsihijatrijske događaje*), naročito u djece i adolescenata. To mogu biti znakovi rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava.

Tamiflu nije cjepivo protiv gripe

Tamiflu nije cjepivo: on liječi infekciju ili sprječava širenje virusa. Cjepivo stvara protutijela protiv virusa. Tamiflu neće promijeniti učinkovitost cjepiva protiv gripe i liječnik Vam može propisati i Tamiflu i cjepivo protiv gripe.

Drugi lijekovi i Tamiflu

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta. Osobito su važni sljedeći lijekovi:

- klorpropamid (koristi se za liječenje šećerne bolesti)
- metotreksat (koristi se, primjerice, za liječenje reumatoidnog artritisa)
- fenilbutazon (koristi se za liječenje boli i upale)
- probenecid (koristi se za liječenje gihta)

Trudnoća i dojenje

Morate obavijestiti svog liječnika ako ste trudni, mislite da ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Učinci na dojenčad nisu poznati. Morate obavijestiti svog liječnika ako dojite kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Prije uzimanja bilo kakvog lijeka upitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tamiflu ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Informacije o nekim sastojcima lijeka Tamiflu

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tamiflu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite Tamiflu što prije, najbolje u prva dva dana nakon pojave simptoma gripe.

Preporučene doze

Za liječenje gripe uzmite dvije doze dnevno. Obično se jedna doza uzima ujutro, a jedna navečer. **Važno je da dovršite cijelu 5-dnevnu terapiju**, čak i ako se ubrzo počnete osjećati bolje.

U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati 10 dana.

Za prevenciju gripe ili nakon kontakta sa zaraženom osobom uzimajte jednu dozu dnevno tijekom 10 dana. Najbolje je da tu dozu uzimate ujutro uz doručak.

U posebnim okolnostima kao što je rasprostranjena gripa te u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati najdulje 6 ili 12 tjedana.

Preporučena doza određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika. Morate uzimati onu količinu kapsula ili oralne suspenzije koju je propisao liječnik.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
Više od 40 kg	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** jednom dnevno

*U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**75 mg se može dobiti uzimanjem jedne kapsule od 30 mg i jedne kapsule od 45 mg

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
10 do 15 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno	30 mg jednom dnevno
Više od 15 kg i do 23 kg	45 mg dvaput dnevno	45 mg dvaput dnevno	45 mg jednom dnevno
Više od 23 kg i do 40 kg	60 mg dvaput dnevno	60 mg dvaput dnevno	60 mg jednom dnevno
Više od 40 kg	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** jednom dnevno

*U djece s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**75 mg se može dobiti uzimanjem jedne kapsule od 30 mg i jedne kapsule od 45 mg

Dojenčad mlađa od 1 godine (0 do 12 mjeseci)

Primjena lijeka Tamiflu u dojenčadi mlađe od 1 godine za prevenciju gripe tijekom pandemije gripe treba se temeljiti na procjeni liječnika o potencijalnoj koristi liječenja naspram bilo kojeg potencijalnog rizika za dojenče.

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
3 kg do 10+ kg	3 mg po kg tjelesne težine**, dvaput dnevno	3 mg po kg tjelesne težine**, dvaput dnevno	3 mg po kg**, jednom dnevno

*U dojenčadi s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**mg po kg = mg po svakom kilogramu tjelesne težine dojenčeta. Primjerice:

Ako 6-mjesečno dijete ima 8 kg, doza je

8 kg x 3 mg po kg = 24 mg

Način primjene

Progutajte kapsule cijele s vodom. Nemojte ih lomiti ni žvakati.

Tamiflu možete uzeti s hranom ili bez nje, no uzimanje s hranom može smanjiti mogućnost mučnine i povraćanja.

Osobe koje imaju poteškoća s uzimanjem kapsula mogu uzimati lijek u tekućem obliku, *Tamiflu oralnu suspenziju*. Ako trebate Tamiflu oralnu suspenziju, a taj oblik nije dostupan u ljekarni, možete pripremiti tekući oblik lijeka Tamiflu iz ovih kapsula. **Pogledajte dio *Pripremanje tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće***, na suprotnoj stranici.

Ako uzmete više lijeka Tamiflu nego što ste trebali

Prestanite uzimati Tamiflu i odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

U većini slučajeva predoziranja korisnici lijeka nisu prijavili nikakve nuspojave. Kada su prijavljene nuspojave, one su bile slične onima kod uzimanja normalnih doza, koje su popisane u dijelu 4. Predoziranje je prijavljeno češće kada se Tamiflu davao djeci, nego u odraslih i adolescenata. Potreban je oprez kod pripreme tekućeg oblika lijeka Tamiflu za djecu kao i kod primjene Tamiflu kapsula ili tekućeg oblika lijeka Tamiflu djeci.

Ako ste zaboravili uzeti Tamiflu

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako prestanete uzimati Tamiflu

Nema nuspojava kad prestanete uzimati Tamiflu. No, ako Tamiflu prestanete uzimati ranije nego što Vam je to liječnik savjetovao, mogu se ponovno pojaviti simptomi gripe. Uvijek dovršite cijelu terapiju koju Vam je propisao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mnoge od sljedećih nuspojava mogu biti i posljedica gripe.

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su rijetko nakon stavljanja oseltamivira u promet:

- anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije: teške alergijske reakcije s oticanjem lica i kože, osipom koji svrbi, padom krvnog tlaka i otežanim disanjem
- poremećaji jetre (fulminantni hepatitis, poremećaj jetrene funkcije i žutica): žutilo kože i bjeloočnica, promjena boje stolice, promjene ponašanja
- angioneurotski edem: iznenadno jako oticanje kože, uglavnom u području glave i vrata, uključujući oči i jezik, uz otežano disanje
- Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza: komplicirana alergijska reakcija koja može biti opasna po život, teška upala vanjskog, a možda i unutarnjeg sloja kože, koja počinje s vrućicom, grloboljom i umorom, osip kože koji se razvija u mjehuriće, ljuštenje većih područja kože, moguće otežano disanje i nizak krvni tlak
- krvarenje u probavnom sustavu: dugotrajno krvarenje iz debelog crijeva ili pljuvanje krvi
- neuropsihijatrijski poremećaji opisani u nastavku.

Ako primijetite neki od tih simptoma, odmah zatražite liječničku pomoć.

Najčešće (vrlo često i često) prijavljene nuspojave lijeka Tamiflu su mučnina, povraćanje, bol i nelagoda u trbuhu, glavobolja i bol. One se najčešće pojavljuju nakon prve doze lijeka i obično se povlače po nastavku liječenja. Njihova se učestalost smanjuje ako se lijek uzima s hranom.

Rijetke, ali ozbiljne nuspojave: odmah zatražite liječničku pomoć

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu prijavljeni su rijetki događaji koji uključuju

- konvulzije i delirij, uključujući promjenu razine svijesti
- smetenost, promjenu ponašanja
- obmanutost, halucinacije, uznemirenost, tjeskobu, noćne more

Ovi su događaji prijavljeni prvenstveno u djece i adolescenata i često su iznenada počinjali i brzo prestajali. U nekoliko su slučajeva doveli do samoozljeđivanja, ponekad sa smrtnim ishodom. Ovakvi neuropsihijatrijski događaji također su prijavljeni u oboljelih od gripe koji nisu uzimali Tamiflu.

- Bolesnike, a naročito djecu i adolescente, treba pomno nadzirati kako bi se uočile eventualne gore opisane promjene ponašanja.

Ako primijetite neki od tih simptoma, osobito u mlađih osoba, odmah zatražite liječničku pomoć.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- mučnina

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bronhitis
- infekcija virusom herpesa
- kašalj
- omaglica
- vrućica
- bol
- bolovi u udovima
- curenje nosa
- poteškoće sa spavanjem
- grlobolja
- bol u truhu
- umor
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- infekcije gornjih dišnih putova (upala nosa, grla i sinusa)
- želučane tegobe
- povraćanje

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije
- promjena razine svijesti
- konvulzije
- poremećaji srčanog ritma
- blagi do teški poremećaji jetrene funkcije
- kožne reakcije (upala kože, crveni osip koji svrbi, ljuskice na koži)

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- trombocitopenija (smanjen broj trombocita)
- smetnje vida

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kašalj
- začepljen nos
- povraćanje

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- konjunktivitis (crvene oči te iscjedak ili bol u očima)
- upala uha i drugi poremećaji uha
- glavobolja
- mučnina
- curenje nosa
- bol u truhu
- osjećaj punoće u gornjem dijelu truha
- želučane tegobe

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala kože
- poremećaj bubnjača

Dojenčad mlađa od 1 godine

Prijavljene nuspojave u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci uglavnom su slične nuspojavama prijavljenima u starije djece (u dobi od 1 godine i starije). Dodatno su prijavljeni proljev i pelenski osip.

Ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna ili primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Međutim,

- **ako ste Vi ili Vaše dijete često bolesni, ili**
 - **ako se simptomi gripe pogoršavaju ili ako vrućica potraje,**
- što prije obavijestite liječnika.**

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tamiflu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tamiflu sadrži

- Jedna tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat koji odgovara 45 mg oseltamivira
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: škrob (kukuruzni) prethodno geliran, talk, povidon, umrežena karmelozanatrij i natrijev stearilfumarat
Ovojnica kapsule: želatina, crni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)
Tinta: šelak (E904), titanijev dioksid (E171) i boja „FDiC Blue 2“ (indigo karmin, E132).

Kako Tamiflu izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula od 45 mg se sastoji od sivog neprozirnog tijela s natpisom "ROCHE" i sive neprozirne kapice s natpisom "45 mg". Natpisi su plave boje.

Tamiflu 45 mg tvrde kapsule su dostupne u blister pakiranju s 10 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

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 - 22 345 18 88

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Informacija za korisnika

Za osobe koje ne mogu progutati kapsule, uključujući vrlo malu djecu, postoji tekući oblik lijeka, *Tamiflu oralna suspenzija*.

Ako trebate tekući oblik lijeka, ali on nije dostupan, suspenzija se može pripremiti u ljekarni iz Tamiflu kapsula (vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*). Taj ljekarnički pripravak je opcija kojoj se daje prednost.

Ako nije dostupan ni ljekarnički pripravak, možete pripremiti tekući oblik lijeka Tamiflu kod kuće.

Doza je ista i za liječenje i za prevenciju gripe. Razlika je u tome koliko često se lijek daje.

Priprema tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće:

- **Ako imate odgovarajuću kapsulu** za dozu koja je potrebna (dozu od 45 mg), otvorit ćete kapsulu i njezin sadržaj umiješati u jednu čajnu žličicu (ili manje) prikladne slatke hrane. To je obično primjereno za djecu stariju od 1 godine. **Pogledajte prethodne upute.**
- **Ako su Vam potrebne manje doze lijeka**, priprema tekućeg oblika lijeka Tamiflu iz kapsula uključuje dodatne korake. To je obično primjereno za mlađu djecu i dojenčad: njima je obično potrebna doza lijeka Tamiflu manja od 45 mg. **Pogledajte upute u nastavku.**

Djeca od 1 do 12 godina

Da biste pripremili dozu od 45 mg, potrebno Vam je:

- jedna Tamiflu kapsula od 45 mg
- oštre škare
- jedna zdjelica
- čajna žličica (žličica od 5 ml)
- voda
- **slatka hrana** koja će prikriti gorak okus praška.
To može biti čokoladni sirup, sirup s okusom trešnje ili desertni preljevi, primjerice preljev od karamela ili čokolade. Možete pripremiti i šećernu vodu tako da pomiješate žličicu vode s tri četvrtine (3/4) žličice šećera.

1. korak: Provjerite je li doza točna

Kako biste odredili točnu količinu lijeka koju treba primijeniti, potražite bolesnikovu tjelesnu težinu na lijevoj strani tablice.

Pogledajte stupac na desnoj strani tablice da provjerite koliko kapsula Vam je potrebno da biste bolesniku dali jednu dozu. Količina je ista i za liječenje i za prevenciju gripe.



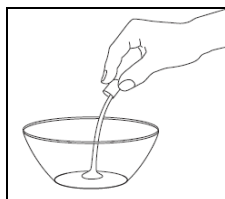
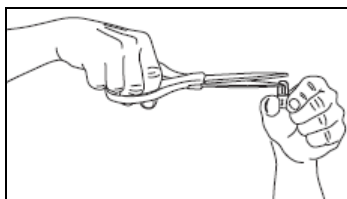
Kapsule od 45 mg smijete koristiti samo za doze od 45 mg. Ne pokušavajte pripremiti doze od 30 mg, 60 mg ili 75 mg koristeći sadržaj kapsule od 45 mg. Umjesto toga upotrijebite kapsulu odgovarajuće jačine.

Tjelesna težina	Doza lijeka Tamiflu	Broj kapsula od 45 mg
Do 15 kg	30 mg	Ne koristiti kapsule od 45 mg
Više od 15 kg do 23 kg	45 mg	1 kapsula
Više od 23 kg do 40 kg	60 mg	Ne koristiti kapsule od 45 mg

2. korak: Istresite sav prah u zdjelicu

Držite **kapsulu od 45 mg** uspravno iznad zdjelice te škarama pažljivo odrežite zaobljeni vrh. Istresite sav prah u zdjelicu.

Pažljivo rukujte prahom jer može nadražiti kožu i oči.



3. korak: Zasladijte prah i dajte dozu

Dodajte malu količinu – ne više od jedne čajne žličice - slatke hrane u zdjelicu s prahom. Tako ćete prikriti gorak okus Tamiflu praha.

Dobro promiješajte mješavinu.



Bolesniku odmah **dajte cijeli sadržaj** zdjelice.

Ako je u zdjelici **ostalo nešto mješavine**, isperite zdjelicu malom količinom vode i dajte bolesniku da sve to popije.

Ponovite ovaj postupak svaki put kada trebate dati lijek.

Dojenčad mlađa od 1 godine

Da biste pripremili jednu manju dozu, potrebno Vam je:

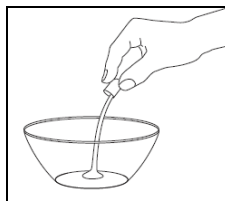
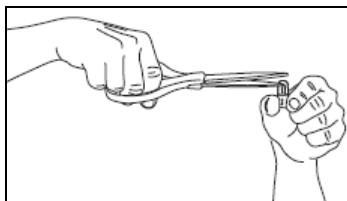
- **jedna Tamiflu kapsula od 45 mg**
- **oštre škare**
- **dvije zdjelice** (za svako dijete upotrijebite nove dvije zdjelice)
- **jedna velika štrcaljka za usta** da odmjerite vodu – štrcaljka od 5 ili 10 ml
- **jedna mala štrcaljka za usta** koja ima oznake na svakih 0,1 ml, da date dozu lijeka
- **čajna žličica (žličica od 5 ml)**
- **voda**
- **slatka hrana** koja će prikriti gorak okus lijeka Tamiflu.

To može biti čokoladni sirup, sirup s okusom trešnje ili desertni preljevi, primjerice preljev od karamela ili čokolade.

Možete pripremiti i šećernu vodu: pomiješajte žličicu vode s tri četvrtine (3/4) žličice šećera.

1. korak: Istresite sav prah u zdjelicu

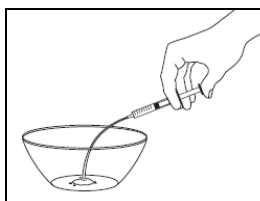
Držite **kapsulu od 45 mg** uspravno iznad jedne zdjelice te škarama pažljivo odrežite zaobljeni vrh. Pažljivo rukujte prahom: može Vam nadražiti kožu i oči. Istresite sav prah u zdjelicu, bez obzira koju dozu pripremate. Količina je ista i za liječenje i za prevenciju gripe.



2. korak: Dodajte vodu da razrijedite lijek

U veću štrcaljku navucite **7,5 ml vode.**

Dodajte vodu u zdjelicu s prahom.



Miješajte sadržaj čajnom žličicom oko 2 minute.



Ne brinite ako se sav prah ne otopi. Neotopljeni prah sadrži samo neaktivne sastojke.

3. korak: Odaberite točnu količinu za dob svog djeteta

Potražite djetetovu tjelesnu težinu na lijevoj strani tablice.

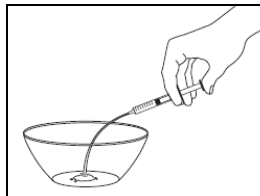
U stupcu na desnoj strani tablice navodi se koliko tekuće mješavine trebate navući.

Dojenčad mlađa od 1 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu)

Tjelesna težina djeteta (najbliža)	Koliko mješavine treba uvući u štrcaljku
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg ili više	5,0 ml

4. korak: Navucite tekuću mješavinu

Provjerite imate li pravilnu veličinu štrcaljke.
Navucite točnu količinu tekuće mješavine iz prve zdjelice.
Navucite je pažljivo tako da ne bude zračnih mjehurića.
Nježno izlijte točnu dozu u drugu zdjelicu.



5. korak: Zasladište i dajte djetetu

Dodajte malu količinu - ne više od 1 čajne žličice - slatke hrane u drugu zdjelicu.
To će prikriti gorak okus lijeka Tamiflu.
Dobro promiješajte slatku hranu i tekući Tamiflu.



Djetetu odmah **dajte cijeli sadržaj** druge zdjelice (Tamiflu tekuću mješavinu s dodanom slatkom hranom).

Ako je u drugoj zdjelici nešto preostalo, isperite zdjelicu malom količinom vode i neka dijete sve to popije. Djeci koja ne mogu piti iz zdjelice preostalu tekućinu dajte žlicom ili na bocu.

Dajte djetetu da nešto popije.

Odbacite neupotrijebljenu količinu tekućine iz prve zdjelice.

Ponovite ovaj postupak svaki put kada trebate dati lijek.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Bolesnici koji ne mogu progutati kapsule

Tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju (6 mg/ml) je proizvod kojem se daje prednost kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula, ili ako su potrebne manje doze lijeka. U slučaju kada Tamiflu prašak za oralnu suspenziju nije dostupan, ljekarnik može pripremiti suspenziju (6 mg/ml) iz Tamiflu kapsula. Ako ni suspenzija pripremljena u ljekarni nije dostupna, bolesnici mogu pripremiti suspenziju iz kapsula kod kuće.

Moraju se osigurati **štrcaljke za usta** (oralne štrcaljke) odgovarajućeg volumena i s odgovarajućim mjernim oznakama za potrebe davanja suspenzije pripremljene u ljekarni i za potrebe pripreme kod kuće. U oba slučaja, bilo bi poželjno potrebne volumene naznačiti na štrcaljkama. Za pripremu kod kuće treba osigurati odvojene štrcaljke za uzimanje točnog volumena vode i za odmjeravanje potrebne količine mješavine Tamiflu-voda. Za odmjeravanje 5,0 ml vode treba koristiti štrcaljke od 5 ml ili 10 ml.

Odgovarajuće veličine štrcaljki potrebnih za uzimanje točnog volumena Tamiflu suspenzije (6 mg/ml) navedene su u nastavku.

Dojenčad mlađa od 1 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu):

Doza lijeka Tamiflu	Količina Tamiflu mješavine	Veličina štrcaljke koju treba koristiti (graduacija po 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (ili 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule oseltamivir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tamiflu i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu
3. Kako uzimati Tamiflu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tamiflu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tamiflu i za što se koristi

- Tamiflu se primjenjuje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **liječenje gripe** (*influenca*). Može se koristiti kada imate simptome gripe, a poznato je da virus gripe kruži u zajednici.
- Tamiflu se također može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od 1 godine za **prevenciju gripe**, o čemu se odlučuje od slučaja do slučaja – primjerice ako ste bili u kontaktu s nekim tko ima gripu.
- Tamiflu se može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **preventivno liječenje** u iznimnim okolnostima - primjerice, ako vlada globalna epidemija gripe (*pandemija gripe*), a sezonsko cjepivo protiv gripe možda neće pružiti dostatnu zaštitu.

Tamiflu sadrži *oseltamivir*, koji pripada skupini lijekova pod nazivom *inhibitori neuraminidaze*. Ovi lijekovi sprječavaju širenje virusa gripe u tijelu. Oni ublažavaju ili sprječavaju simptome infekcije virusom gripe.

Influenca, koja se obično naziva gripom, je infekcija koju izaziva virus. Simptomi gripe često uključuju nagli porast temperature (više od 37,8 °C), kašalj, curenje ili začepljenje nosa, glavobolju, bolove u mišićima i izrazit umor. Osim gripe, iste simptome mogu izazvati i druge infekcije. Prava infekcija gripom događa se samo tijekom godišnjih *epidemija* u vrijeme kada se virus gripe širi zajednicom. Izvan razdoblja epidemije takve simptome obično izazivaju druge vrste bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu

Nemojte uzimati Tamiflu

- **ako ste alergični** (*preosjetljivi*) na oseltamivir ili neki drugi sastojak lijeka Tamiflu naveden u dijelu 6.

Obratite se liječniku ako se to odnosi na Vas. Nemojte uzimati Tamiflu.

Upozorenja i mjere opreza

Prije uzimanja lijeka Tamiflu Vaš liječnik mora znati

- jeste li **alergični na druge lijekove**
- imate li **problema s bubrezima**. U tom će slučaju možda trebati prilagoditi dozu.
- bolujete li od **neke teške bolesti** koju biste morali odmah bolnički liječiti
- ako Vam **imunološki sustav** ne funkcionira
- ako imate kroničnu **srčanu ili plućnu bolest**

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu **odmah obavijestite liječnika:**

- ako primijetite promjene u ponašanju ili raspoloženju (*neuropsihijatrijske događaje*), naročito u djece i adolescenata. To mogu biti znakovi rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava.

Tamiflu nije cjepivo protiv gripe

Tamiflu nije cjepivo: on liječi infekciju ili sprječava širenje virusa. Cjepivo stvara protutijela protiv virusa. Tamiflu neće promijeniti učinkovitost cjepiva protiv gripe i liječnik Vam može propisati i Tamiflu i cjepivo protiv gripe.

Drugi lijekovi i Tamiflu

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta. Osobito su važni sljedeći lijekovi:

- klorpropamid (koristi se za liječenje šećerne bolesti)
- metotreksat (koristi se, primjerice, za liječenje reumatoidnog artritisa)
- fenilbutazon (koristi se za liječenje boli i upale)
- probenecid (koristi se za liječenje gihta)

Trudnoća i dojenje

Morate obavijestiti svog liječnika ako ste trudni, mislite da ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Učinci na dojenčad nisu poznati. Morate obavijestiti svog liječnika ako dojite kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Prije uzimanja bilo kakvog lijeka upitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tamiflu ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Informacije o nekim sastojcima lijeka Tamiflu

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tamiflu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite Tamiflu što prije, najbolje u prva dva dana nakon pojave simptoma gripe.

Preporučene doze

Za liječenje gripe uzmite dvije doze dnevno. Obično se jedna doza uzima ujutro, a jedna navečer. **Važno je da dovršite cijelu 5-dnevnu terapiju**, čak i ako se ubrzo počnete osjećati bolje.

U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati 10 dana.

Za prevenciju gripe ili nakon kontakta sa zaraženom osobom uzimajte jednu dozu dnevno tijekom 10 dana. Najbolje je da tu dozu uzimate ujutro uz doručak.

U posebnim okolnostima kao što je rasprostranjena gripa te u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati najdulje 6 ili 12 tjedana.

Preporučena doza određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika. Morate uzimati onu količinu kapsula ili oralne suspenzije koju je propisao liječnik.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
Više od 40 kg	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** jednom dnevno

*U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**75 mg se može dobiti uzimanjem jedne kapsule od 30 mg i jedne kapsule od 45 mg

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
10 do 15 kg	30 mg dvaput dnevno	30 mg dvaput dnevno	30 mg jednom dnevno
Više od 15 kg i do 23 kg	45 mg dvaput dnevno	45 mg dvaput dnevno	45 mg jednom dnevno
Više od 23 kg i do 40 kg	60 mg dvaput dnevno	60 mg dvaput dnevno	60 mg jednom dnevno
Više od 40 kg	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** dvaput dnevno	75 mg** jednom dnevno

*U djece s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**75 mg se može dobiti uzimanjem jedne kapsule od 30 mg i jedne kapsule od 45 mg

Dojenčad mlađa od 1 godine (0 do 12 mjeseci)

Primjena lijeka Tamiflu u dojenčadi mlađe od 1 godine za prevenciju gripe tijekom pandemije gripe treba se temeljiti na procjeni liječnika o potencijalnoj koristi liječenja naspram bilo kojeg potencijalnog rizika za dojenče.

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevenција gripe: doza tijekom 10 dana
3 kg do 10+ kg	3 mg po kg tjelesne težine**, dvaput dnevno	3 mg po kg tjelesne težine**, dvaput dnevno	3 mg po kg**, jednom dnevno

*U dojenčadi s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**mg po kg = mg po svakom kilogramu tjelesne težine dojenčeta. Primjerice:

Ako 6-mjesečno dijete ima 8 kg, doza je

8 kg x 3 mg po kg = 24 mg

Način primjene

Progutajte kapsule cijele s vodom. Nemojte ih lomiti ni žvakati.

Tamiflu možete uzeti s hranom ili bez nje, no uzimanje s hranom može smanjiti mogućnost mučnine i povraćanja.

Osobe koje imaju poteškoća s uzimanjem kapsula mogu uzimati lijek u tekućem obliku, *Tamiflu oralnu suspenziju*. Ako trebate Tamiflu oralnu suspenziju, a taj oblik nije dostupan u ljekarni, možete pripremiti tekući oblik lijeka Tamiflu iz ovih kapsula. **Pogledajte** dio **Pripremanje tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće**, na suprotnoj stranici.

Ako uzmete više lijeka Tamiflu nego što ste trebali

Prestanite uzimati Tamiflu i odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

U većini slučajeva predoziranja korisnici lijeka nisu prijavili nikakve nuspojave. Kada su prijavljene nuspojave, one su bile slične onima kod uzimanja normalnih doza, koje su popisane u dijelu 4. Predoziranje je prijavljeno češće kada se Tamiflu davao djeci, nego u odraslih i adolescenata. Potreban je oprez kod pripreme tekućeg oblika lijeka Tamiflu za djecu kao i kod primjene Tamiflu kapsula ili tekućeg oblika lijeka Tamiflu djeci.

Ako ste zaboravili uzeti Tamiflu

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

Ako prestanete uzimati Tamiflu

Nema nuspojava kad prestanete uzimati Tamiflu. No, ako Tamiflu prestanete uzimati ranije nego što Vam je to liječnik savjetovao, mogu se ponovno pojaviti simptomi gripe. Uvijek dovršite cijelu terapiju koju Vam je propisao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mnoge od sljedećih nuspojava mogu biti i posljedica gripe.

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su rijetko nakon stavljanja oseltamivira u promet:

- anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije: teške alergijske reakcije s oticanjem lica i kože, osipom koji svrbi, padom krvnog tlaka i otežanim disanjem
- poremećaji jetre (fulminantni hepatitis, poremećaj jetrene funkcije i žutica): žutilo kože i bjeloočnica, promjena boje stolice, promjene ponašanja
- angioneurotski edem: iznenadno jako oticanje kože, uglavnom u području glave i vrata, uključujući oči i jezik, uz otežano disanje
- Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza: komplicirana alergijska reakcija koja može biti opasna po život, teška upala vanjskog, a možda i unutarnjeg sloja kože, koja počinje s vrućicom, grloboljom i umorom, osip kože koji se razvija u mjehuriće, ljuštenje većih područja kože, moguće otežano disanje i nizak krvni tlak
- krvarenje u probavnom sustavu: dugotrajno krvarenje iz debelog crijeva ili pljuvanje krvi
- neuropsihijatrijski poremećaji opisani u nastavku.

Ako primijetite neki od tih simptoma, odmah zatražite liječničku pomoć.

Najčešće (vrlo često i često) prijavljene nuspojave lijeka Tamiflu su mučnina, povraćanje, bol i nelagoda u trbuhu, glavobolja i bol. One se najčešće pojavljuju nakon prve doze lijeka i obično se povlače po nastavku liječenja. Njihova se učestalost smanjuje ako se lijek uzima s hranom.

Rijetke, ali ozbiljne nuspojave: odmah zatražite liječničku pomoć

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu prijavljeni su rijetki događaji koji uključuju:

- konvulzije i delirij, uključujući promjenu razine svijesti
- smetenost, promjenu ponašanja
- obmanutost, halucinacije, uznemirenost, tjeskobu, noćne more

Ovi su događaji prijavljeni prvenstveno u djece i adolescenata i često su iznenada počinjali i brzo prestajali. U nekoliko su slučajeva doveli do samoozljeđivanja, ponekad sa smrtnim ishodom. Ovakvi neuropsihijatrijski događaji također su prijavljeni u oboljelih od gripe koji nisu uzimali Tamiflu.

- Bolesnike, a naročito djecu i adolescente, treba pomno nadzirati kako bi se uočile eventualne gore opisane promjene ponašanja.

Ako primijetite neki od tih simptoma, osobito u mlađih osoba, odmah zatražite liječničku pomoć.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- mučnina

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bronhitis
- infekcija virusom herpesa
- kašalj
- omaglica
- vrućica
- bol
- bolovi u udovima
- curenje nosa
- poteškoće sa spavanjem
- grlobolja
- bol u truhu
- umor
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- infekcije gornjih dišnih putova (upala nosa, grla i sinusa)
- želučane tegobe
- povraćanje

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije
- promjena razine svijesti
- konvulzije
- poremećaji srčanog ritma
- blagi do teški poremećaji jetrene funkcije
- kožne reakcije (upala kože, crveni osip koji svrbi, ljuskice na koži)

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- trombocitopenija (smanjen broj trombocita)
- smetnje vida

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kašalj
- začepljen nos
- povraćanje

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- konjunktivitis (crvene oči te iscjedak ili bol u očima)
- upala uha i drugi poremećaji uha
- glavobolja
- mučnina
- curenje nosa
- bol u trbuhu
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- želučane tegobe

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala kože
- poremećaj bubnjača

Dojenčad mlađa od 1 godine

Prijavljene nuspojave u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci uglavnom su slične nuspojavama prijavljenima u starije djece (u dobi od 1 godine i starije). Dodatno su prijavljeni proljev i pelenski osip.

Ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna ili primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Međutim,

- **ako ste Vi ili Vaše dijete često bolesni, ili**
 - **ako se simptomi gripe pogoršavaju ili ako vrućica potraje,**
- što prije obavijestite liječnika.**

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tamiflu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tamiflu sadrži

- Jedna tvrda kapsula sadrži oseltamivirfosfat koji odgovara 75 mg oseltamivira.
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: škrob (kukuruzni) prethodno geliran; talk, povidon, umrežena karmelozanatrij i natrijev stearilfumarat
Ovojnica kapsule: želatina, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) i titanijev dioksid (E171)
Tinta: šelak (E904), titanijev dioksid (E171) i boja „FDiC Blue 2“ (indigo karmin, E132).

Kako Tamiflu izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrda kapsula od 75 mg se sastoji od sivog neprozirnog tijela s natpisom "ROCHE" i svijetložute neprozirne kapice s natpisom "75 mg". Natpisi su plave boje.

Tamiflu 75 mg tvrde kapsule su dostupne u blister pakiranju s 10 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Informacija za korisnika

Za osobe koje ne mogu progutati kapsule, uključujući vrlo malu djecu, postoji tekući oblik lijeka, *Tamiflu oralna suspenzija*.

Ako trebate tekući oblik lijeka, ali on nije dostupan, suspenzija se može pripremiti u ljekarni iz Tamiflu kapsula (vidjeti *Informacije namijenjene zdravstvenim radnicima*). Taj ljekarnički pripravak je opcija kojoj se daje prednost.

Ako nije dostupan ni ljekarnički pripravak, možete pripremiti tekući oblik lijeka Tamiflu kod kuće.

Doza je ista i za liječenje i za prevenciju gripe. Razlika je u tome koliko često se lijek daje.

Priprema tekućeg oblika lijeka Tamiflu kod kuće:

- **Ako imate odgovarajuću kapsulu** za dozu koja je potrebna (dozu od 75 mg), otvorit ćete kapsulu i njezin sadržaj umiješati u jednu čajnu žličicu (ili manje) prikladne slatke hrane. To je obično primjereno za djecu stariju od 1 godine. **Pogledajte prethodne upute.**
- **Ako su Vam potrebne manje doze lijeka**, priprema tekućeg oblika lijeka Tamiflu iz kapsula uključuje dodatne korake. To je obično primjereno za mlađu djecu i dojenčad: njima je obično potrebna doza lijeka Tamiflu manja od 30 mg. **Pogledajte upute u nastavku.**

Odrasli, adolescenti u dobi od 13 godina i više, i djeca tjelesne težine 40 kg ili više

Da biste pripremili dozu od 75 mg, potrebno Vam je:

- jedna Tamiflu kapsula od 75 mg
- oštre škare
- jedna zdjelica
- čajna žličica (žličica od 5 ml)
- voda
- **slatka hrana** koja će prikriti gorak okus praška.
To može biti čokoladni sirup, sirup s okusom trešnje ili desertni preljevi, primjerice preljev od karamela ili čokolade. Možete pripremiti i šećernu vodu tako da pomiješate žličicu vode s tri četvrtine (3/4) žličice šećera.

1. korak: Provjerite je li doza točna

Kako biste odredili točnu količinu lijeka koju treba primijeniti, potražite bolesnikovu tjelesnu težinu na lijevoj strani tablice. Pogledajte stupac na desnoj strani tablice da provjerite koliko kapsula Vam je potrebno da biste bolesniku dali jednu dozu. Količina je ista i za liječenje i za prevenciju gripe.



Za dozu od 75 mg smijete koristiti samo kapsule od 75 mg. Ne pokušavajte pripremiti dozu od 75 mg koristeći sadržaj kapsule od 30 mg ili 45 mg.

Tjelesna težina	Doza lijeka Tamiflu	Broj kapsula
40 kg i više	75 mg	1 kapsula

Djeca tjelesne težine manje od 40 kg

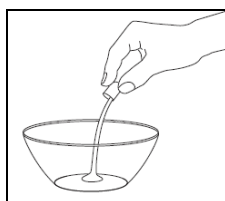
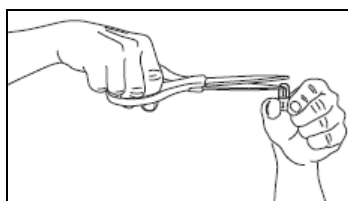
Za djecu čija je tjelesna težina manja od 40 kg morat ćete pripremiti dozu manju od 75 mg.
Vidjeti upute u nastavku.

2. korak: Istresite sav prah u zdjelicu

Držite **kapsulu od 75 mg** uspravno iznad jedne zdjelice te škarama pažljivo odrežite zaobljeni vrh.

Istresite sav prah u zdjelicu.

Pažljivo rukujte prahom jer može nadražiti kožu i oči.



3. korak: Zasladijte prah i dajte dozu

Dodajte malu količinu – ne više od jedne čajne žličice - slatke hrane u zdjelicu s prahom.

Tako ćete prikriti gorak okus Tamiflu praha.

Dobro promiješajte mješavinu.



Bolesniku odmah **dajte cijeli sadržaj** zdjelice.

Ako je u zdjelici **ostalo nešto mješavine**, isperite zdjelicu malom količinom vode i dajte bolesniku da sve to popije.

Ponovite ovaj postupak svaki put kada trebate dati lijek.

Dojenčad mlađa od 1 godine i djeca koja imaju manje od 40 kg

Da biste pripremili jednu manju dozu, potrebno Vam je:

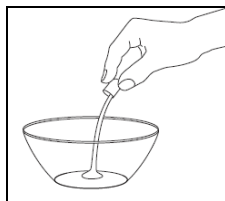
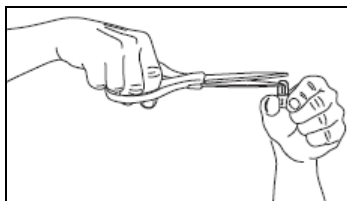
- **jedna Tamiflu kapsula od 75 mg**
- **oštre škare**
- **dvije zdjelice** (za svako dijete upotrijebite nove dvije zdjelice)
- **jedna velika štrcaljka za usta** da odmjerite vodu – štrcaljka od 5 ili 10 ml
- **jedna mala štrcaljka za usta** koja ima oznake na svakih 0,1 ml, da date dozu lijeka
- **čajna žličica (žličica od 5 ml)**
- **voda**
- **slatka hrana** koja će prikriti gorak okus lijeka Tamiflu.

To može biti čokoladni sirup, sirup s okusom trešnje ili desertni preljevi, primjerice preljev od karamela ili čokolade.

Možete pripremiti i šećernu vodu: pomiješajte žličicu vode s tri četvrtine (3/4) žličice šećera.

1. korak: Istresite sav prah u zdjelicu

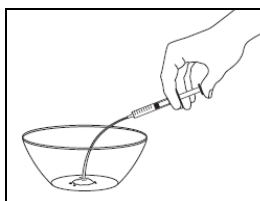
Držite **kapsulu od 75 mg** uspravno iznad jedne zdjelice te škarama pažljivo odrežite zaobljeni vrh. Pažljivo rukujte prahom: može Vam nadražiti kožu i oči. Istresite sav prah u zdjelicu, bez obzira koju dozu pripremate. Količina je ista i za liječenje i za prevenciju gripe.



2. korak: Dodajte vodu da razrijedite lijek

U veću štrcaljku navucite **12,5 ml vode**.

Dodajte vodu u zdjelicu s prahom.



Miješajte sadržaj čajnom žličicom oko 2 minute.



Ne brinite ako se sav prah ne otopi. Neotopljeni prah sadrži samo neaktivne sastojke.

3. korak: Odaberite točnu količinu za težinu svog djeteta

Potražite djetetovu tjelesnu težinu na lijevoj strani tablice.

U stupcu na desnoj strani tablice navodi se koliko tekuće mješavine trebate navući.

Dojenčad mlađa od 1 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu)

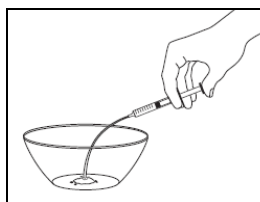
Tjelesna težina djeteta (najbliža)	Koliko mješavine treba uvući u štrcaljku
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg ili više	5,0 ml

Djeca u dobi od 1 godine ili starija, tjelesne težine manje od 40 kg

Tjelesna težina djeteta (najbliža)	Koliko mješavine treba uvući u štrcaljku
do 15 kg	5,0 ml
15 do 23 kg	7,5 ml
23 do 40 kg	10,0 ml

4. korak: Navucite tekuću mješavinu

Provjerite imate li pravilnu veličinu štrcaljke.
Navucite točnu količinu tekuće mješavine iz prve zdjelice.
Navucite je pažljivo tako da ne bude zračnih mjehurića.
Nježno izlijte točnu dozu u drugu zdjelicu.



5. korak: Zasladite i dajte djetetu

Dodajte malu količinu - ne više od 1 čajne žličice - slatke hrane u drugu zdjelicu.
To će prikriti gorak okus lijeka Tamiflu.
Dobro promiješajte slatku hranu i tekući Tamiflu.



Djetetu odmah **dajte cijeli sadržaj** druge zdjelice (Tamiflu tekuću mješavinu s dodanom slatkom hranom).

Ako je u drugoj zdjelici nešto preostalo, isperite zdjelicu malom količinom vode i neka dijete sve to popije. Djeci koja ne mogu piti iz zdjelice preostalu tekućinu dajte žlicom ili na bocu.

Dajte djetetu da nešto popije.

Odbacite neupotrijebljenu količinu tekućine iz prve zdjelice.

Ponovite ovaj postupak svaki put kada trebate dati lijek.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

Bolesnici koji ne mogu progutati kapsule

Tvornički proizveden Tamiflu prašak za oralnu suspenziju (6 mg/ml) je proizvod kojem se daje prednost kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika koji imaju poteškoća s gutanjem kapsula, ili ako su potrebne manje doze lijeka. U slučaju kada Tamiflu prašak za oralnu suspenziju nije dostupan, ljekarnik može pripremiti suspenziju (6 mg/ml) iz Tamiflu kapsula. Ako ni suspenzija pripremljena u ljekarni nije dostupna, bolesnici mogu pripremiti suspenziju iz kapsula kod kuće.

Moraju se osigurati **štrcaljke za usta** (oralne štrcaljke) odgovarajućeg volumena i s odgovarajućim mjernim oznakama za potrebe davanja suspenzije pripremljene u ljekarni i za potrebe pripreme kod kuće. U oba slučaja, bilo bi poželjno potrebne volumene naznačiti na štrcaljkama. Za pripremu kod kuće treba osigurati odvojene štrcaljke za uzimanje točnog volumena vode i za odmjeravanje potrebne količine mješavine Tamiflu-voda. Za odmjeravanje 12,5 ml vode treba koristiti štrcaljke od 10 ml.

Odgovarajuće veličine štrcaljki potrebnih za uzimanje točnog volumena Tamiflu suspenzije (6 mg/ml) navedene su u nastavku.

Dojenčad mlađa od 1 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu):

Doza lijeka Tamiflu	Količina Tamiflu mješavine	Veličina štrcaljke koju treba koristiti (graduacija po 0,1 ml)
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (ili 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (ili 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Djeca u dobi od 1 godine ili starija, tjelesne težine manje od 40 kg:

Doza lijeka Tamiflu	Količina Tamiflu suspenzije	Veličina štrcaljke koju treba koristiti (oznake po 0,1 ml)
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (ili 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tamiflu 6 mg/ml prašak za oralnu suspenziju oseltamivir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. **Što je Tamiflu i za što se koristi**
2. **Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu**
3. **Kako uzimati Tamiflu**
4. **Moguće nuspojave**
5. **Kako čuvati Tamiflu**
6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

1. **Što je Tamiflu i za što se koristi**

- Tamiflu se primjenjuje u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **liječenje gripe** (*influenca*). Može se koristiti kada imate simptome gripe, a poznato je da virus gripe kruži u zajednici.
- Tamiflu se također može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi starije od 1 godine za **prevenciju gripe**, o čemu se odlučuje od slučaja do slučaja – primjerice ako ste bili u kontaktu s nekim tko ima gripu.
- Tamiflu se može propisati u odraslih, adolescenata, djece i dojenčadi (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za **preventivno liječenje** u iznimnim okolnostima - primjerice, ako vlada globalna epidemija gripe (*pandemija gripe*), a sezonsko cjepivo protiv gripe možda neće pružiti dostatnu zaštitu.

Tamiflu sadrži *oseltamivir*, koji pripada skupini lijekova pod nazivom *inhibitori neuraminidaze*. Ovi lijekovi sprječavaju širenje virusa gripe u tijelu. Oni ublažavaju ili sprječavaju simptome infekcije virusom gripe.

Influenca, koja se obično naziva gripom, je infekcija koju izaziva virus. Simptomi gripe često uključuju nagli porast temperature (više od 37,8 °C), kašalj, curenje ili začepljenje nosa, glavobolju, bolove u mišićima i izrazit umor. Osim gripe, iste simptome mogu izazvati i druge infekcije. Prava infekcija gripom događa se samo tijekom godišnjih *epidemija* u vrijeme kada se virus gripe širi zajednicom. Izvan razdoblja epidemije takve simptome obično izazivaju druge vrste bolesti.

2. **Što morate znati prije nego počnete uzimati Tamiflu**

Nemojte uzimati Tamiflu

- **ako ste alergični** (*preosjetljivi*) na oseltamivir ili neki drugi sastojak lijeka Tamiflu naveden u dijelu 6.

Obratite se liječniku ako se to odnosi na Vas. Nemojte uzimati Tamiflu.

Upozorenja i mjere opreza

Prije uzimanja lijeka Tamiflu Vaš liječnik mora znati

- jeste li **alergični na druge lijekove**
- imate li **problema s bubrezima**. U tom će slučaju možda trebati prilagoditi dozu.
- bolujete li od **neke teške bolesti** koju biste morali odmah bolnički liječiti
- ako Vam **imunološki sustav** ne funkcionira
- ako imate kroničnu **srčanu ili plućnu bolest**

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu **odmah obavijestite liječnika:**

- ako primijetite promjene u ponašanju ili raspoloženju (*neuropsihijatrijske događaje*), naročito u djece i adolescenata. To mogu biti znakovi rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava.

Tamiflu nije cjepivo protiv gripe

Tamiflu nije cjepivo: on liječi infekciju ili sprječava širenje virusa. Cjepivo stvara protutijela protiv virusa. Tamiflu neće promijeniti učinkovitost cjepiva protiv gripe i liječnik Vam može propisati i Tamiflu i cjepivo protiv gripe.

Drugi lijekovi i Tamiflu

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta. Osobito su važni sljedeći lijekovi:

- klorpropamid (koristi se za liječenje šećerne bolesti)
- metotreksat (koristi se, primjerice, za liječenje reumatoidnog artritisa)
- fenilbutazon (koristi se za liječenje boli i upale)
- probenecid (koristi se za liječenje gihta)

Trudnoća i dojenje

Morate obavijestiti svog liječnika ako ste trudni, mislite da ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Učinci na dojenčad nisu poznati. Morate obavijestiti svog liječnika ako dojite kako bi mogao odlučiti je li Tamiflu primjeren lijek za Vas.

Prije uzimanja bilo kakvog lijeka upitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tamiflu ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Tamiflu

Tamiflu sadrži sorbitol. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze (rijedak genski poremećaj kod kojega osoba ne može razgraditi fruktozu), razgovarajte s liječnikom prije nego što uzmete ili primite ovaj lijek. Sorbitol može uzrokovati nelagodu u probavnom sustavu i imati blagi laksativni učinak.

5 ml suspenzije oseltamivira sadrži 0,9 g sorbitola.

7,5 ml suspenzije oseltamivira sadrži 1,3 g sorbitola.

10 ml suspenzije oseltamivira sadrži 1,7 g sorbitola.

12,5 ml suspenzije oseltamivira sadrži 2,1 g sorbitola.

Tamiflu sadrži natrijev benzoat.

Natrijev benzoat (E211) može pojačati žuticu (žutu boju kože i očiju) u novorođenčadi (u dobi do 4 tjedna).

5 ml suspenzije oseltamivira sadrži 2,5 mg natrijeva benzoata.

7,5 ml suspenzije oseltamivira sadrži 3,75 mg natrijeva benzoata.

10 ml suspenzije oseltamivira sadrži 5,0 mg natrijeva benzoata.

12,5 ml suspenzije oseltamivira sadrži 6,25 mg natrijeva benzoata.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi (na temelju maksimalne doze od 75 mg), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Tamiflu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uvijek koristite štrcaljku koja je priložena u pakiranju i ima označene doze u mililitrima (ml).

Uzmite Tamiflu što prije, najbolje u prva dva dana nakon pojave simptoma gripe.

Preporučene doze

Za liječenje gripe uzmite dvije doze dnevno. Obično se jedna doza uzima ujutro, a jedna navečer.

Važno je da dovršite cijelu 5-dnevnu terapiju, čak i ako se ubrzo počnete osjećati bolje.

U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati 10 dana.

Za prevenciju gripe ili nakon kontakta sa zaraženom osobom uzimajte jednu dozu dnevno tijekom 10 dana. Najbolje je da tu dozu uzimate ujutro uz doručak.

U posebnim okolnostima kao što je rasprostranjena gripa te u bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje će trajati najdulje 6 ili 12 tjedana.

Preporučena doza određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika. Morate uzimati onu količinu lijeka Tamiflu koju je propisao liječnik. Oralnu suspenziju mogu koristiti osobe kojima je teško uzimati kapsule. Na suprotnoj stranici pogledajte upute o tome kako pripremiti i dati dozu lijeka.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevencija gripe: doza tijekom 10 dana
40 kg ili više	12,5 ml** dvaput dnevno	12,5 ml** dvaput dnevno	12,5 ml** jednom dnevno

*U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**12,5 ml se može dobiti uzimanjem jedne doze od 5 ml i jedne doze od 7,5 ml

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevencija gripe: doza tijekom 10 dana
10 kg do 15 kg	5,0 ml dvaput dnevno	5,0 ml dvaput dnevno	5,0 ml jednom dnevno
Više od 15 kg do 23 kg	7,5 ml dvaput dnevno	7,5 ml dvaput dnevno	7,5 ml jednom dnevno
Više od 23 kg do 40 kg	10,0 ml dvaput dnevno	10,0 ml dvaput dnevno	10,0 ml jednom dnevno
Više od 40 kg	12,5 ml** dvaput dnevno	12,5 ml** dvaput dnevno	12,5 ml** jednom dnevno

*U djece s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

**12,5 ml se može dobiti uzimanjem jedne doze od 5 ml i jedne doze od 7,5 ml

Dojenčad mlađa od 1 godine (0 do 12 mjeseci)

Primjena lijeka Tamiflu u dojenčadi mlađe od 1 godine za prevenciju gripe tijekom pandemije gripe treba se temeljiti na procjeni liječnika o potencijalnoj koristi liječenja naspram bilo kojeg potencijalnog rizika za dojenče.

Za davanje lijeka dojenčadi mlađoj od 1 godine koja trebaju 1 do 3 ml Tamiflu oralne suspenzije moraju se koristiti štrcaljke za usta od 3 ml (s oznakama po 0,1 ml).

Tjelesna težina	Liječenje gripe: doza tijekom 5 dana	Liječenje gripe (bolesnici s oslabljenim imunološkim sustavom): doza tijekom 10 dana*	Prevencija gripe: doza tijekom 10 dana	Veličina štrcaljke koju treba upotrijebiti
3 kg	1,5 ml dvaput dnevno	1,5 ml dvaput dnevno	1,5 ml jednom dnevno	3 ml
3,5 kg	1,8 ml dvaput dnevno	1,8 ml dvaput dnevno	1,8 ml jednom dnevno	3 ml
4 kg	2,0 ml dvaput dnevno	2,0 ml dvaput dnevno	2,0 ml jednom dnevno	3 ml
4,5 kg	2,3 ml dvaput dnevno	2,3 ml dvaput dnevno	2,3 ml jednom dnevno	3 ml
5 kg	2,5 ml dvaput dnevno	2,5 ml dvaput dnevno	2,5 ml jednom dnevno	3 ml
5,5 kg	2,8 ml dvaput dnevno	2,8 ml dvaput dnevno	2,8 ml jednom dnevno	3 ml
6 kg	3,0 ml dvaput dnevno	3,0 ml dvaput dnevno	3,0 ml jednom dnevno	3 ml
> 6 do 7 kg	3,5 ml dvaput dnevno	3,5 ml dvaput dnevno	3,5 ml jednom dnevno	10 ml
> 7 do 8 kg	4,0 ml dvaput dnevno	4,0 ml dvaput dnevno	4,0 ml jednom dnevno	10 ml
> 8 do 9 kg	4,5 ml dvaput dnevno	4,5 ml dvaput dnevno	4,5 ml jednom dnevno	10 ml
> 9 do 10 kg	5,0 ml dvaput dnevno	5,0 ml dvaput dnevno	5,0 ml jednom dnevno	10 ml

*U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom liječenje traje 10 dana.

Ako uzmete više lijeka Tamiflu nego što ste trebali

Prestanite uzimati Tamiflu i odmah se obratite liječniku ili ljekarniku.

U većini slučajeva predoziranja korisnici lijeka nisu prijavili nikakve nuspojave. Kada su prijavljene nuspojave, one su bile slične onima kod uzimanja normalnih doza, koje su popisane u dijelu 4.

Predoziiranje je prijavljeno češće kada se Tamiflu davao djeci, nego u odraslih i adolescenata. Potreban je oprez kod pripreme tekućeg oblika lijeka Tamiflu za djecu kao i kod primjene Tamiflu kapsula ili tekućeg oblika lijeka Tamiflu djeci.

Ako ste zaboravili uzeti Tamiflu

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Tamiflu

Nema nuspojava kad prestanete uzimati Tamiflu. No, ako Tamiflu prestanete uzimati ranije nego što Vam je to liječnik savjetovao, mogu se ponovno pojaviti simptomi gripe. Uvijek dovršite cijelu terapiju koju Vam je propisao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mnoge od sljedećih nuspojava mogu biti i posljedica gripe.

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su rijetko nakon stavljanja oseltamivira u promet:

- anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije: teške alergijske reakcije s oticanjem lica i kože, osipom koji svrbi, padom krvnog tlaka i otežanim disanjem
- poremećaji jetre (fulminantni hepatitis, poremećaj jetrene funkcije i žutica): žutilo kože i bjeloočnica, promjena boje stolice, promjene ponašanja

- angioneurotski edem: iznenadno jako oticanje kože, uglavnom u području glave i vrata, uključujući oči i jezik, uz otežano disanje
- Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza: komplicirana alergijska reakcija koja može biti opasna po život, teška upala vanjskog, a možda i unutarnjeg sloja kože, koja počinje s vrućicom, grloboljom i umorom, osip kože koji se razvija u mjehuriće, ljuštenje većih područja kože, moguće otežano disanje i nizak krvni tlak
- krvarenje u probavnom sustavu: dugotrajno krvarenje iz debelog crijeva ili pljuvanje krvi
- neuropsihijatrijski poremećaji opisani u nastavku.

Ako primijetite neki od tih simptoma, odmah zatražite liječničku pomoć.

Najčešće (vrlo često i često) prijavljene nuspojave lijeka Tamiflu su mučnina, povraćanje, bol i nelagoda u trbuhu, glavobolja i bol. One se najčešće pojavljuju nakon prve doze lijeka i obično se povlače po nastavku liječenja. Njihova se učestalost smanjuje ako se lijek uzima s hranom.

Rijetke, ali ozbiljne nuspojave: odmah zatražite liječničku pomoć

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Tijekom liječenja lijekom Tamiflu prijavljeni su rijetki događaji koji uključuju:

- konvulzije i delirij, uključujući promjenu razine svijesti
- smetenost, promjenu ponašanja
- obmanutost, halucinacije, uznemirenost, tjeskobu, noćne more

Ovi su događaji prijavljeni prvenstveno u djece i adolescenata i često su iznenada počinjali i brzo prestajali. U nekoliko su slučajeva doveli do samoozljeđivanja, ponekad sa smrtnim ishodom. Ovakvi neuropsihijatrijski događaji također su prijavljeni u oboljelih od gripe koji nisu uzimali Tamiflu.

- Bolesnike, a naročito djecu i adolescente, treba pomno nadzirati kako bi se uočile eventualne gore opisane promjene ponašanja.

Ako primijetite neki od tih simptoma, osobito u mlađih osoba, odmah zatražite liječničku pomoć.

Odrasli i adolescenti u dobi od 13 godina i stariji

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- mučnina

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bronhitis
- infekcija virusom herpesa
- kašalj
- omaglica
- vrućica
- bol
- bolovi u udovima
- curenje nosa
- poteškoće sa spavanjem
- grlobolja
- bol u trbuhu
- umor
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- infekcije gornjih dišnih putova (upala nosa, grla i sinusa)
- želučane tegobe
- povraćanje

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije
- promjena razine svijesti
- konvulzije
- poremećaji srčanog ritma
- blagi do teški poremećaji jetrene funkcije
- kožne reakcije (upala kože, crveni osip koji svrbi, ljuskice na koži)

Rijetke nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- trombocitopenija (smanjen broj trombocita)
- smetnje vida

Djeca u dobi od 1 do 12 godina

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- kašalj
- začepljen nos
- povraćanje

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- konjunktivitis (crvene oči te iscjedak ili bol u očima)
- upala uha i drugi poremećaji uha
- glavobolja
- mučnina
- curenje nosa
- bol u truhu
- osjećaj punoće u gornjem dijelu trbuha
- želučane tegobe

Manje česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala kože
- poremećaj bubnjača

Dojenčad mlađa od 1 godine

Prijavljene nuspojave u dojenčadi u dobi od 0 do 12 mjeseci uglavnom su slične nuspojavama prijavljenima u starije djece (u dobi od 1 godine i starije). Dodatno su prijavljeni proljev i pelenski osip.

Ako bilo koja nuspojava postane ozbiljna ili primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Međutim,

- **ako ste Vi ili Vaše dijete često bolesni, ili**
- **ako se simptomi gripe pogoršavaju ili ako vrućica potraje,**

što prije obavijestite liječnika.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tamiflu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca

Prašak: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nakon pripreme čuvati na temperaturi ispod 25 °C najdulje 10 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tamiflu sadrži

- Djelatna tvar je oseltamivir (6 mg/ml oseltamivira nakon pripreme).
- Drugi sastojci su: sorbitol (E420), natrijev dihidrogencitrat (E331[a]), ksantanska guma (E415), natrijev benzoat (E211), saharinnatrij (E954), titanijev dioksid (E171) i voćna aroma (koja sadrži maltodekstrin [kukuruzni škrob], propilenglikol, arapsku gumu E414 i prirodno identične okuse [koji se uglavnom sastoje od banane, ananasa i breskve]).

Kako Tamiflu izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za oralnu suspenziju

Prašak je granulat ili grudasti granulat bijele do svijetložute boje.

Tamiflu 6 mg/ml prašak za oralnu suspenziju dostupan je u boci koja sadrži 13 g praška za pripremu suspenzije s 55 ml vode.

Pakiranje također sadrži i jednu plastičnu odmjernu čašicu (55 ml), jedan plastični nastavak koji se utiskuje u bocu (za pomoć pri stavljanju lijeka u štrcaljku za usta), jednu plastičnu štrcaljku za usta od 3 ml i jednu plastičnu štrcaljku za usta od 10 ml (za primjenu točne količine lijeka kroz usta). Na štrcaljki za usta se nalaze oznake za količinu lijeka u mililitrima (ml) (vidjeti slike u *Uputama za korisnika*).

Podrobne informacije o pripremi oralne suspenzije i o tome kako odmjeriti i primijeniti lijek nalaze se u dijelu *Upute za korisnika*, na suprotnoj stranici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Upute za korisnika

Uzimanje Tamiflu oralne suspenzije odvija se u dva koraka.

1. korak Pripremite novu bocu lijeka

Ljekarnik je možda za Vas pripremio lijek nakon što ste mu dali recept. No, ako to nije učinjeno, lako ćete ga pripremiti sami. Pogledajte prvi dio uputa. **To ćete trebati učiniti samo jedanput**, na početku liječenja.

2. korak Odmjerite i primijenite točnu dozu

Dobro protresite suspenziju i povucite odgovarajuću preporučenu dozu u štrcaljku za usta. Pogledajte drugi dio uputa. To ćete morati učiniti svaki puta kada trebate uzeti dozu.

1. korak Pripremite novu bocu lijeka

Trebat će Vam:

- boca s Tamiflu praškom (u pakiranju lijeka)
- zatvarač boce (u pakiranju lijeka)
- plastična odmjerna čašica (u pakiranju lijeka)
- plastični nastavak za bocu (u pakiranju lijeka)
- voda



- **Kucnite po boci da protresete prašak**
Lagano kucnite nekoliko puta po zatvorenoj boci da biste protresli prašak.
- **Odmjernom čašicom izmjerite 55 ml vode**
Priložena odmjerna čašica ima oznaku koja će Vam pokazati točnu količinu. Napunite je vodom do označene razine
- **Dodajte svu vodu, zatvorite i protresite**
Izlijte cjelokupnu količinu vode iz čašice u bocu, na prašak. Uvijek morate upotrijebiti 55 ml vode, bez obzira na dozu koju trebate. Vratite zatvarač na bocu. Zatvorenu bocu dobro tresite 15 sekundi.
- **Utisnite nastavak za bocu**
Otvorite bocu i čvrsto utisnite nastavak za bocu u vrat boce.
- **Ponovno zatvorite bocu**
Zatvaračem čvrsto zatvorite bocu na kojoj se sada nalazi utisnuti nastavak. Na ovaj način ćete osigurati da se nastavak za bocu nalazi u pravilnom položaju.

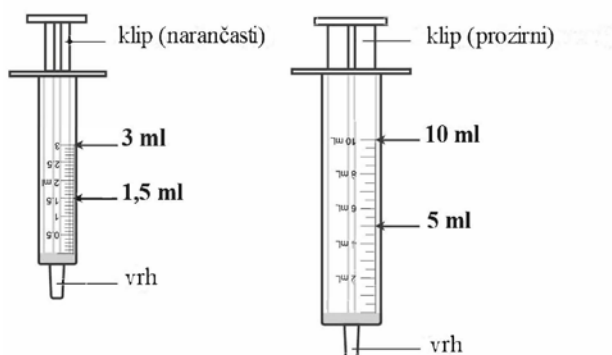
Sada je boca Tamiflu oralne suspenzije spremna da iz nje izvučete dozu. Nećete je morati ponovno pripremati, osim ako ne započinjete s novom bocom.

2. korak Odmjerite i primijenite točnu dozu

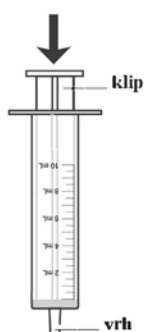
Trebat će Vam:

- boca pripremljene Tamiflu oralne suspenzije
- Ovisno o dozi koju trebate, bit će Vam potrebna štrcaljka za usta od 3 ml (s narančastim klipom i oznakama po 0,1 ml) ili štrcaljka za usta od 10 ml (s prozirnim klipom i oznakama po 0,5 ml) iz pakiranja lijeka.
- Za doze od 1,0 ml do 3,0 ml treba koristiti štrcaljku za usta od 3 ml. Za doze iznad 3 ml do 10 ml, treba koristiti štrcaljku za usta od 10 ml.

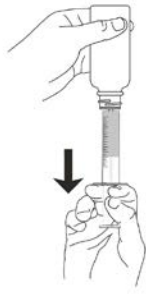
Uvijek koristite štrcaljku za usta koja je priložena u pakiranju kako biste odmjerili točnu dozu lijeka.



- **Protresite bocu**
Provjerite je li boca dobro zatvorena, a zatim protresite bocu Tamiflu oralne suspenzije.
Uvijek dobro protresite bocu prije upotrebe.
- **Pripremite štrcaljku za usta**
Ovisno o potrebnoj dozi, upotrijebite štrcaljku za usta od 3 ml (narančasti klip) ili štrcaljku za usta od 10 ml (prozirni klip) priložene u pakiranju lijeka.
Gurnite klip do kraja u smjeru vrha štrcaljke.



- **Napunite točnu dozu u štrcaljku**
Skinite zatvarač s boce.
Umetnite vrh štrcaljke u nastavak za bocu.
Zatim **preokrenite cijeli sklop** (bocu sa štrcaljkom).



Polako izvlačite klip da biste povukli lijek u štrcaljku.
Zaustavite se na oznaci koja pokazuje dozu koja Vam je potrebna.
Okrenite cijeli sklop u uspravan položaj.
Izvadite štrcaljku iz boce.

- **Primijenite lijek u usta**
Pritiskom na klip štrcaljke istisnite suspenziju izravno u usta potiskujući klip štrcaljke.
Progutajte lijek, odnosno provjerite je li ga dijete progutalo.
Nakon uzimanja lijeka možete nešto pojesti i popiti.
- **Zatvorite bocu i čuvajte je na sigurnom mjestu**
Vratite zatvarač na bocu. Čuvajte je izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek čuvajte na temperaturi ispod 25 °C najdulje 10 dana. Pogledajte dio 5. *Kako čuvati Tamiflu*, na suprotnoj strani.

Odmah nakon primjene rastavite štrcaljku za usta i isperite oba njena dijela pod tekućom vodom.
Nemojte stavljati štrcaljku za usta u kipuću vodu da se ne ošteti. Pustite da se štrcaljka za usta osuši na zraku prije sljedeće upotrebe.
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako izgubite štrcaljku za usta ili se ona ošteti, a oni će Vas uputiti kako da nastavite uzimati lijek.