

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 30 mg capsule rigide  
Tamiflu 45 mg capsule rigide  
Tamiflu 75 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Tamiflu 30 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg di oseltamivir.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Tamiflu 45 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 45 mg di oseltamivir.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Tamiflu 75 mg capsule rigide  
Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg di oseltamivir.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Tamiflu 30 mg capsule rigide  
La capsula rigida è composta da un corpo opaco di colore giallo chiaro con la scritta "ROCHE" e da un cappuccio opaco di colore giallo chiaro con la scritta "30 mg". Le scritte sono in blu.

Tamiflu 45 mg capsule rigide  
La capsula rigida è composta da un corpo opaco di colore grigio con la scritta "ROCHE" e da un cappuccio opaco di colore grigio con la scritta "45 mg". Le scritte sono in blu.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### *Trattamento dell'influenza*

Tamiflu è indicato negli adulti e nei bambini, compresi i neonati a termine, che manifestano i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi.

#### *Prevenzione dell'influenza*

- Prevenzione post-esposizione negli individui di 1 anno di età o più dopo un contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
  
- L'uso appropriato di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza deve essere definito caso per caso in base alle circostanze e alla popolazione che necessita della protezione. In condizioni eccezionali (per esempio, in caso di discrepanza tra il ceppo virale circolante e quello presente nel vaccino, e in presenza di una pandemia) si può prendere in considerazione una prevenzione stagionale negli individui di 1 anno di età o più.

- Tamiflu è indicato per la prevenzione post-esposizione dell'influenza nei lattanti al di sotto di 1 anno di età nel corso di una pandemia influenzale (vedere paragrafo 5.2).

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di oseltamivir per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti, le informazioni disponibili sui quadri di suscettibilità ai farmaci per ogni stagione e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

Tamiflu capsule rigide e Tamiflu sospensione orale sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate nei modi seguenti:

- con una capsula da 75 mg oppure
- con una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg oppure
- con una dose di sospensione orale da 30 mg più una dose di sospensione orale da 45 mg.

Tamiflu polvere per sospensione orale (6 mg/mLmL) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori.

*Adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età*

Trattamento: la dose di oseltamivir raccomandata per via orale è di 75 mg due volte al giorno per 5 giorni per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e per gli adulti.

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni*
> 40 kg	75 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento negli adulti e negli adolescenti immunocompromessi è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Prevenzione post-esposizione: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza dopo stretto contatto con un individuo infetto è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per 10 giorni per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e per gli adulti.

Peso corporeo	Dose raccomandata per 10 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni
> 40 kg	75 mg una volta al giorno	75 mg una volta al giorno

Il trattamento deve iniziare il prima possibile, entro due giorni dall'esposizione ad un individuo infetto.

Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità: La dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza durante un'epidemia nella comunità è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per un massimo di 6 settimane (o un massimo di 12 settimane nei pazienti immunocompromessi; vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

## Popolazione pediatrica

### *Bambini di età compresa tra 1 e 12 anni*

Tamiflu 30 mg, 45 mg e 75 mg capsule e sospensione orale sono disponibili per bambini con età pari o superiore a 1 anno.

**Trattamento:** si raccomandano i seguenti regimi posologici rapportati al peso per il trattamento dei bambini con età pari o superiore a 1 anno:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni*
10 kg - 15 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg due volte al giorno	45 mg due volte al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg due volte al giorno	60 mg due volte al giorno
> 40 kg	75 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento nei bambini immunocompromessi (di età  $\geq 1$  anno) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

**Prevenzione post-esposizione:** la dose raccomandata di Tamiflu per la prevenzione post-esposizione è:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 10 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni
10 kg - 15 kg	30 mg una volta al giorno	30 mg una volta al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg una volta al giorno	45 mg una volta al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg una volta al giorno	60 mg una volta al giorno
> 40 kg	75 mg una volta al giorno	75 mg una volta al giorno

**Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità:** la prevenzione durante un'epidemia influenzale non è stata studiata nei bambini al di sotto di 12 anni di età.

### *Lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi*

**Trattamento:** La dose raccomandata per i lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi è di 3 mg/kg due volte al giorno. Questa è basata su dati di farmacocinetica e di sicurezza indicanti che tale dose, nei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi, produce concentrazioni plasmatiche di pro-farmaco e metabolita attivo che si prevede siano clinicamente efficaci, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda il seguente regime posologico per il trattamento dei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi:

Peso corporeo*	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni**
3 kg	9 mg due volte al giorno	9 mg due volte al giorno
4 kg	12 mg due volte al giorno	12 mg due volte al giorno
5 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno
6 kg	18 mg due volte al giorno	18 mg due volte al giorno
7 kg	21 mg due volte al giorno	21 mg due volte al giorno
8 kg	24 mg due volte al giorno	24 mg due volte al giorno
9 kg	27 mg due volte al giorno	27 mg due volte al giorno
10 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno

\* La presente tabella non è da intendersi come comprensiva di ogni possibile peso corporeo di questa popolazione. Per tutti i pazienti di età inferiore a 1 anno, deve essere usata la dose di 3 mg/kg indipendentemente dal peso del paziente.

\*\*La durata raccomandata del trattamento nei lattanti immunocompromessi (di età compresa tra 0 e 12 mesi) è di 10 giorni. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Questa raccomandazione posologica non è applicabile ai bambini prematuri, ossia quelli con un'età post-concepimento inferiore a 36 settimane. Sono disponibili dati insufficienti per questi pazienti, nei quali può essere richiesto un differente dosaggio a causa dell'immaturità delle funzioni fisiologiche.

**Prevenzione post-esposizione:** La dose raccomandata per la profilassi nel corso di una pandemia influenzale dei lattanti di età inferiore a 1 anno è la metà della dose giornaliera di trattamento. Questa è basata su dati clinici riferiti ai bambini con età pari o superiore a 1 anno e agli adulti che mostrano come una dose per la profilassi equivalente alla metà della dose giornaliera di trattamento è clinicamente efficace per la prevenzione dell'influenza. Si raccomanda il seguente regime posologico rapportato all'età per la profilassi dei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi (vedere paragrafo 5.2 per la simulazione all'esposizione):

<b>Età</b>	<b>Dose raccomandata per 10 giorni</b>	<b>Dose raccomandata per 10 giorni Pazienti immunocompromessi</b>
0 - 12 mesi	3 mg/kg una volta al giorno	3 mg/kg una volta al giorno

Questa raccomandazione posologica non è applicabile ai bambini prematuri, ossia quelli con un'età post-concepimento inferiore a 36 settimane. Sono disponibili dati insufficienti per questi pazienti, nei quali può essere richiesto un differente dosaggio a causa dell'immaturità delle funzioni fisiologiche.

**Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità:** la prevenzione durante un'epidemia influenzale non è stata studiata nei bambini di età compresa tra 0 e 12 mesi.

Per istruzioni sulla preparazione della formulazione estemporanea, vedere paragrafo 6.6.

#### Popolazioni particolari

##### *Insufficienza epatica*

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio per i pazienti con disfunzione epatica sia per il trattamento che per la prevenzione. Non sono stati effettuati studi in pazienti pediatrici con alterazioni della funzionalità epatica.

##### *Insufficienza renale*

**Trattamento dell'influenza:** la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti e per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) con insufficienza renale moderata o severa. I dosaggi raccomandati sono descritti nella tabella sottostante.

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose raccomandata per il trattamento</b>
> 60 (mLmL/min)	75 mg due volte al giorno
> 30 - 60 (mLmL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) due volte al giorno
> 10 - 30 (mLmL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) una volta al giorno
≤ 10 (mLmL/min)	Non raccomandato (dati non disponibili)
Pazienti in emodialisi	30 mg dopo ciascuna sessione emodialitica
Pazienti in dialisi peritoneale*	30 mg (sospensione orale o capsule) in dose singola

\*Dati derivanti da studi in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD); quando si utilizza la dialisi peritoneale automatizzata (APD), è possibile una clearance di oseltamivir carbossilato più elevata. Se il nefrologo lo ritiene necessario, la modalità di trattamento può essere cambiata da APD a CAPD.

Prevenzione dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti e per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) con insufficienza renale moderata o severa come descritto nella tabella sottostante.

Clearance della creatinina	Dose raccomandata per la prevenzione
> 60 (mLmL/min)	75 mg una volta al giorno
> 30 - 60 (mLmL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) una volta al giorno
> 10 - 30 (mLmL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) a giorni alterni
≤ 10 (mLmL/min)	Non raccomandato (dati non disponibili)
Pazienti in emodialisi	30 mg dopo ogni seconda sessione emodialitica
Pazienti in dialisi peritoneale*	30 mg (sospensione orale o capsule) una volta alla settimana

\*Dati derivanti da studi in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD); quando si utilizza la dialisi peritoneale automatizzata (APD), è possibile una clearance di oseltamivir carbossilato più elevata. Se il nefrologo lo ritiene necessario, la modalità di trattamento può essere cambiata da APD a CAPD.

Non sono disponibili sufficienti dati clinici nei lattanti e nei bambini (di 12 anni di età e più giovani) con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

#### *Anziani*

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

#### *Pazienti immunocompromessi*

*Trattamento:* la durata raccomandata della terapia per il trattamento dell'influenza nei pazienti immunocompromessi è di 10 giorni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). Non sono necessari aggiustamenti della dose. Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

*Profilassi stagionale:* è stata valutata una più lunga durata della profilassi stagionale fino a 12 settimane in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

I pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule possono assumere dosi appropriate di Tamiflu sospensione orale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Oseltamivir è efficace solo contro le malattie causate dal virus dell'influenza. Non c'è dimostrazione dell'efficacia di oseltamivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza (vedere paragrafo 5.1).

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

E' dimostrato che la suscettibilità dei ceppi di virus influenzale circolante a oseltamivir è altamente variabile (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, i medici prescrittori devono prendere in considerazione le più recenti informazioni disponibili sui quadri di suscettibilità a oseltamivir dei virus circolanti in quel momento in modo da decidere l'uso appropriato di Tamiflu.

#### Condizione medica severa concomitante

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

#### Pazienti immunocompromessi

Nei pazienti immunocompromessi l'efficacia di oseltamivir, sia per il trattamento che per la profilassi dell'influenza, non è stata definita con certezza (vedere paragrafo 5.1).

#### Cardiopatie / pneumopatie

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

#### Popolazione pediatrica

Non sono attualmente disponibili dati che permettano una raccomandazione sulla dose per i bambini prematuri (età post-concepimento < 36 settimane).

#### Insufficienza renale severa

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e negli adulti con insufficienza renale severa. Non sono disponibili sufficienti dati clinici nei lattanti e nei bambini (con età pari o superiore a 1 anno) con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Eventi neuropsichiatrici

Sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici durante il trattamento con Tamiflu nei pazienti con influenza, in particolare nei bambini e adolescenti. Questi eventi si sono verificati anche in pazienti con influenza non trattati con oseltamivir. I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di modificazioni dell'umore e i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere attentamente valutati per ogni paziente (vedere paragrafo 4.8).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

#### Probenecid

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

#### Amoxicillina

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

#### Eliminazione renale

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

## Informazioni aggiuntive

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra oseltamivir, o il suo principale metabolita, quando somministrati contemporaneamente con paracetamolo, acido acetilsalicilico, cimetidina, antiacidi (idrossidi di magnesio e alluminio, e carbonati di calcio), rimantadina o warfarin (in soggetti stabili con warfarin e senza influenza).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Lo stato influenzale è associato a complicazioni per la gravidanza e lo sviluppo fetale, con un rischio di malformazioni congenite maggiori, inclusi difetti cardiaci congeniti. Un'elevata quantità di dati sull'assunzione di oseltamivir da parte di donne in gravidanza, provenienti da report post-marketing e studi osservazionali (più di 1000 esposte nel primo trimestre), non indicano malformazioni, né tossicità feto/neonatale indotte da oseltamivir.

Tuttavia, in uno studio osservazionale, mentre non erano aumentati la maggior parte dei rischi dimalformazioni, i risultati per difetti cardiaci congeniti maggiori diagnosticati entro 12 mesi dalla nascita non erano conclusivi. In questo studio, l'incidenza di difetti cardiaci congeniti maggiori conseguenti a somministrazione durante il primo trimestre di gravidanza di oseltamivir era 1,76% (7 neonati su 397 gravidanze) confrontato al 1,01% di donne non esposte al farmaco della popolazione generale (Odds ratio 1.75, 95% Intervallo di Confidenza 0.51 a 5.98, non statisticamente significativo). Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, in quanto lo studio ha una potenza limitataIn aggiunta , tale studio era troppo piccolo per valutare affidabilmente la variabilità individuale di malformazioni maggiori; inoltre donne trattate con oseltamivir e donne non trattate non possono essere ritenute completamente comparabili, in particolare se queste avevano o no, uno stato influenzale.

Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Tamiflu, può essere considerato durante la gravidanza se necessario e dopo che siano state valutate le informazioni di sicurezza ed efficacia disponibili (per i dati relativi al beneficio in donne in gravidanza, vedere il paragrafo 5.1 "Trattamento dell'influenza nelle donne in gravidanza"), e la patogenicità del ceppo di virus influenzale circolante.

### Allattamento

Nei ratti femmina che allattano, oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno. Sono disponibili informazioni molto limitate riguardo ai bambini allattati al seno da madri che hanno assunto oseltamivir e sull'escrezione di oseltamivir nel latte materno. I pochi dati disponibili hanno dimostrato che oseltamivir e il metabolita attivo sono stati individuati nel latte materno, ma i livelli erano tanto bassi da determinare un dosaggio sub-terapeutico nel lattante. Tenendo conto di queste informazioni, della patogenicità del ceppo circolante di virus influenzale e delle condizioni di base della donna in allattamento, la somministrazione di oseltamivir può essere presa in considerazione, qualora si osservino dei chiari benefici potenziali per le madri in allattamento.

### Fertilità

Sulla base dei dati preclinici non sono stati evidenziati effetti di Tamiflu sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Tamiflu non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a 6049 pazienti adulti/adolescenti e 1473 pazienti in età pediatrica trattati con Tamiflu o placebo per l'influenza, e sui dati relativi a 3990 pazienti adulti/adolescenti e 253 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu o placebo/nessun trattamento per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici.

Inoltre, 245 pazienti immunocompromessi (inclusi 7 adolescenti e 39 bambini) hanno ricevuto Tamiflu per il trattamento dell'influenza e 475 pazienti immunocompromessi (inclusi 18 bambini, di questi 10 trattati con Tamiflu e 8 con placebo) hanno ricevuto Tamiflu o placebo per la profilassi dell'influenza.

Negli adulti/adolescenti le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state nausea e vomito negli studi sul trattamento, e nausea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in una singola occasione al primo o al secondo giorno di trattamento e si è risolta spontaneamente entro 1 o 2 giorni. Nei bambini la reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata il vomito. Per la maggior parte dei pazienti la comparsa di queste reazioni avverse non ha determinato la sospensione della terapia con Tamiflu.

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state segnalate raramente da quando oseltamivir è stato commercializzato: reazioni anafilattiche o anafilattoidi, patologie epatiche (epatite fulminante, disturbi della funzione epatica e ittero), edema angioneurotico, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sanguinamento gastrointestinale e disturbi neuropsichiatrici (per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici vedere paragrafo 4.4).

Elenco in forma tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Le reazioni avverse sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi dei dati aggregati condotta sugli studi clinici.

*Trattamento e prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti:*

In studi di trattamento e di prevenzione negli adulti/adolescenti le reazioni avverse riferite più frequentemente con l'assunzione della dose raccomandata (75 mg due volte al giorno per 5 giorni di trattamento e 75 mg una volta al giorno per un massimo di 6 settimane per la profilassi) sono elencate nella Tabella 1.

Il profilo di sicurezza riferito in soggetti che sono stati trattati con la dose raccomandata di Tamiflu per la profilassi (75 mg una volta al giorno per un massimo di 6 settimane) era qualitativamente simile a quello osservato negli studi di trattamento, nonostante negli studi di profilassi la dose fosse stata somministrata per un periodo di tempo più lungo.

**Tabella 1 Reazioni avverse negli studi con Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Bronchite, Herpes simplex, Rinofaringite, Infezioni del tratto respiratorio superiore, Sinusite		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni di ipersensibilità	Reazioni anafilattiche, Reazioni anafilattoidi
<b>Disturbi psichiatrici</b>				Agitazione, Comportamento anomalo, Ansia, Confusione, Delirio, Vaneggiamento, Allucinazioni, Incubi, Autolesionismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Insomnia	Alterazione del livello di coscienza, Convulsioni	
<b>Patologie dell'occhio</b>				Alterazione della vista
<b>Patologie cardiache</b>			Aritmia	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Tosse Mal di gola, Rinorrea		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Vomito, Dolore addominale (incluso dolore all'addome superiore), Dispepsia.		Sanguinamento gastrointestinale, Colite emorragica
<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento degli enzimi epatici	Epatite fulminante, Insufficienza epatica, Epatite

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eczema, Dermatite, Rash, Orticaria	Edema angioneurotico, Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Dolore, Capogiro (incluse vertigini), Stanchezza, Piressia, Dolore agli arti		

*Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:*

Un totale di 1473 bambini (inclusi bambini sani di età compresa tra 1-12 anni e bambini asmatici di età compresa tra 6-12 anni) sono stati arruolati in studi clinici con oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza. Di questi, 851 bambini sono stati trattati con oseltamivir sospensione. A un totale di 158 bambini è stata somministrata la dose raccomandata di Tamiflu una volta al giorno in uno studio di profilassi post-esposizione all'interno dei nuclei familiari (n=99), in uno studio stagionale di profilassi della durata di 6 settimane (n=49) e in uno studio stagionale di profilassi della durata di 12 settimane in soggetti pediatrici immunocompromessi (n=10).

La tabella 2 mostra le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici sulla popolazione pediatrica.

**Tabella 2 Reazioni avverse negli studi con Tamiflu per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini (dosaggio basato su rapporto età/peso corporeo [da 30 mg a 75 mg una volta al giorno])**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Otite media		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea		
<b>Patologie dell'occhio</b>		Congiuntivite (inclusi occhi rossi, secrezioni degli occhi e dolore degli occhi)		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Mal di orecchie	Patologie della membrana timpanica	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse, Congestione nasale	Rinorrea		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Vomito	Dolore addominale (incluso dolore all'addome superiore), Dispepsia, Nausea		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Dermatiti (incluse dermatiti allergiche e atopiche)	

#### Descrizione di una selezione di reazioni avverse

##### *Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso*

L'influenza può essere associata a una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, vaneggiamento e comportamento anomalo, in alcuni casi con esito fatale. Questi eventi possono manifestarsi nel contesto di una encefalite o di una encefalopatia ma senza una patologia severa evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e vaneggiamento (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi), che in casi rari hanno comportato autolesionismo o esiti fatali. Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i pazienti pediatrici e adolescenti e spesso hanno avuto un'insorgenza improvvisa e una risoluzione rapida. Non è noto il contributo di Tamiflu alla comparsa di questi eventi. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

##### *Patologie epatobiliari*

Patologie del sistema epatobiliare, compresi epatiti ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

## Altre popolazioni particolari

### *Popolazione pediatrica (lattanti di età inferiore a 1 anno)*

In due studi volti a caratterizzare il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di sicurezza della terapia a base di oseltamivir in 135 bambini di età inferiore a 1 anno con infezione influenzale, il profilo di sicurezza è risultato simile tra le coorti di età, con vomito, diarrea ed eritema da pannolino quali eventi avversi segnalati con maggiore frequenza (vedere paragrafo 5.2). Per i lattanti di età post-concepimento inferiore a 36 settimane i dati a disposizione non sono sufficienti.

Le informazioni disponibili sulla sicurezza di oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza nei lattanti di età inferiore a 1 anno, provenienti da studi osservazionali prospettici e retrospettivi (nell'insieme più di 2.400 lattanti di questa fascia di età), da ricerche in database epidemiologici e da segnalazioni post-marketing, suggeriscono che il profilo di sicurezza nei lattanti di età inferiore a 1 anno è comparabile con il profilo di sicurezza stabilito nei bambini di 1 anno di età o più.

### *Pazienti anziani e pazienti con cardiopatia cronica e/o patologia respiratoria cronica*

La popolazione inclusa negli studi di trattamento per l'influenza comprendeva adulti/adolescenti sani e pazienti "a rischio" (pazienti esposti a un maggiore rischio di sviluppare complicanze associate all'influenza, per es. i pazienti anziani e i pazienti con patologie cardiache o respiratorie croniche). In generale, il profilo di sicurezza nei pazienti "a rischio" è risultato qualitativamente simile a quello osservato nei pazienti adulti/adolescenti sani.

### *Pazienti immunocompromessi*

Il trattamento dell'influenza nei pazienti immunocompromessi è stato valutato in due studi nei quali i soggetti sono stati trattati con regimi a dose standard o ad alte dosi (doppia o tripla dose) di Tamiflu (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza di Tamiflu osservato in questi studi è risultato in linea con quello riscontrato nelle precedenti sperimentazioni cliniche, nelle quali Tamiflu è stato somministrato per il trattamento dell'influenza a pazienti non immunocompromessi in tutte le fasce d'età (pazienti sani o "a rischio" [ad esempio, pazienti con comorbidità respiratorie e/o cardiache]). La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza nei bambini immunocompromessi è stato il vomito (28%).

In uno studio di profilassi di 12 settimane, su 475 pazienti immunocompromessi, in cui erano stati arruolati anche 18 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni e superiore, il profilo di sicurezza nei 238 pazienti trattati con oseltamivir era simile a quello precedentemente osservato negli studi clinici per la profilassi con Tamiflu.

### *Bambini con asma bronchiale preesistente*

In generale, il profilo delle reazioni avverse nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello dei bambini sani.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono state raccolte segnalazioni di sovradosaggio con Tamiflu negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio riportati non sono stati segnalati eventi avversi.

Gli eventi avversi segnalati a seguito di sovradosaggio erano simili per natura e distribuzione a quelli osservati a dosi terapeutiche di Tamiflu descritti nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati".

Non si conosce un antidoto specifico.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati riportati casi di sovradosaggio più frequentemente nei bambini che negli adulti e negli adolescenti. E' necessario prestare attenzione quando si prepara Tamiflu sospensione orale e quando si somministra Tamiflu ai bambini.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, inibitori della neuraminidasi, codice ATC: J05AH02

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

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

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

I valori dell'IC<sub>50</sub> dell'enzima neuraminidasi per oseltamivir sono risultati compresi tra 0,1 nM e 1,3 nM per il virus dell'influenza A isolato clinicamente e pari a 2,6 nM per il virus dell'influenza B. Valori dell'IC<sub>50</sub> più alti per il virus dell'influenza B, fino a una mediana di 8,5 nM, sono stati osservati negli studi pubblicati.

#### Studi clinici

##### *Trattamento dell'infezione influenzale*

L'indicazione è basata su studi clinici condotti su casi di influenza a trasmissione naturale, principalmente infezioni da influenza A.

Oseltamivir è efficace solo contro le malattie causate dal virus dell'influenza. Le analisi statistiche vengono quindi presentate solo in riferimento ai soggetti infettati dal virus dell'influenza. Nell'insieme della popolazione trattata negli studi, che comprende sia i soggetti positivi all'influenza che quelli negativi (Intention to treat, ITT), l'efficacia primaria è risultata ridotta in proporzione al numero di individui negativi all'influenza. Nel complesso della popolazione trattata l'infezione influenzale è stata confermata nel 67 % (intervallo: 46 %-74 %) dei pazienti reclutati. Il 64 % dei pazienti anziani era positivo all'influenza e il 62 % di quelli con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era positivo all'influenza. In tutti gli studi di trattamento di fase III i pazienti sono stati reclutati solo durante i periodi in cui l'influenza stava circolando nella comunità locale.

Adulti e adolescenti di 13 anni di età o più: per essere idonei, i pazienti dovevano presentarsi entro 36 ore dall'esordio dei sintomi, con febbre ≥ 37,8 °C associata ad almeno un sintomo respiratorio (tosse, sintomi nasali o mal di gola) e ad almeno un sintomo sistematico (mialgia, brividi/sudorazione, malessere generale, stanchezza o cefalea). Nell'analisi congiunta di tutti gli adulti e adolescenti positivi

all'influenza (n=2413) arruolati negli studi di trattamento, oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto la mediana della durata della malattia influenzale di circa un giorno, da 5,2 giorni (IC al 95 %: 4,9-5,5 giorni) del gruppo con placebo a 4,2 giorni (IC al 95 %: 4,0-4,4 giorni; p ≤ 0,0001).

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

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

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

***Trattamento dell'influenza nelle donne in gravidanza:*** Non sono stati condotti studi clinici controllati sull'uso di oseltamivir nelle donne in gravidanza, tuttavia evidenze da studi post-marketing e osservazionali retrospettivi mostrano beneficio dell'attuale schema posologico in questa popolazione di pazienti in termini di minore morbilità/mortalità. Risultati ottenuti da analisi farmacocinetiche indicano una bassa esposizione al metabolita attivo, tuttavia non si raccomandano aggiustamenti della dose per le donne in gravidanza in trattamento o profilassi per l'influenza (vedere paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche, Popolazioni particolari).

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

È stato completato un secondo studio su 334 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 12 anni, il 53,6 % dei quali positivi all'influenza. Nel gruppo trattato con oseltamivir la durata mediana della malattia non si è ridotta in modo significativo. In questa popolazione, al 6° giorno (ultimo giorno di trattamento) il volume di espirazione forzata nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>) è risultato aumentato del 10,8 % nel gruppo trattato con oseltamivir rispetto al 4,7 % nel gruppo placebo (p = 0,0148).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tamiflu in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'influenza (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

L'indicazione nei lattanti di età inferiore a 1 anno è basata sull'estrapolazione di dati di efficacia relativi a bambini di età superiore, mentre la posologia raccomandata si basa sui dati del modello farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2).

***Trattamento dell'infezione da influenza B:*** complessivamente, il 15 % della popolazione positiva all'influenza era infettato da influenza B, con percentuali comprese tra l'1 e il 33 % nei singoli studi. La durata mediana della malattia nei soggetti con infezione da influenza B non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento nei singoli studi. Per l'analisi sono stati riuniti i dati di 504

soggetti con infezione da influenza B da tutti gli studi. Rispetto al placebo, oseltamivir ha ridotto di 0,7 giorni (IC al 95 %: 0,1-1,6 giorni; p = 0,022) il tempo per l'attenuazione di tutti sintomi e di un giorno (IC al 95 %: 0,4-1,7 giorni; p <0,001) la durata di febbre ( $\geq 37,8$  °C), tosse e congestione nasale.

***Trattamento dell'influenza in pazienti immunocompromessi:*** uno studio randomizzato in doppio cieco, volto a valutare la sicurezza e a caratterizzare gli effetti di oseltamivir sullo sviluppo di resistenza del virus dell'influenza (analisi primaria) in pazienti immunocompromessi che hanno contratto l'influenza, ha incluso 151 pazienti adulti, 7 adolescenti e 9 bambini valutabili per l'efficacia di oseltamivir (analisi secondaria, non dimensionata). Lo studio ha incluso pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT), pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HSCT], pazienti positivi all'HIV con conta dei linfociti CD4+ < 500 cellule/mm<sup>3</sup>, pazienti in trattamento con immunosoppressori sistemicici e pazienti con neoplasia malignaematologica. Entro 96 ore dall'insorgenza dei sintomi, questi soggetti sono stati randomizzati al trattamento per un periodo di 10 giorni. Il regime di trattamento consisteva nella dose standard (75 mg o adeguata in funzione del peso nei bambini) due volte al giorno (73 pazienti adulti, 4 pazienti adolescenti e 4 bambini), o nella dose doppia (150 mg o adeguata in funzione del peso nei bambini) due volte al giorno (78 pazienti adulti, 3 pazienti adolescenti e 5 bambini), di oseltamivir.

Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi (TTRS) negli adulti e negli adolescenti è risultato simile tra il gruppo trattato con la dose standard (103,4 ore [IC al 95% 75,4-122,7]) e quello trattato con la dose doppia (107,2 ore [IC al 95% 63,9-140,0]). Il TTRS nei bambini era variabile e l'interpretazione è limitata dalla dimensione campionaria ridotta. La percentuale di pazienti adulti con infezioni secondarie nel gruppo trattato con la dose standard e nel gruppo trattato con la dose doppia si è rivelata sovrapponibile (8,2% contro 5,1%). Per quanto riguarda adolescenti e bambini, solo un paziente (un adolescente) nel gruppo trattato con la dose standard ha sviluppato un'infezione secondaria (sinusite batterica).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica su bambini gravemente immunocompromessi (di età  $\leq 12$  anni, n = 30) trattati con la dose standard (75 mg o adeguata in funzione del peso due volte al giorno) o la dose tripla (225 mg o adeguata in funzione del peso due volte al giorno) di oseltamivir per un periodo di adattamento della dose di 5-20 giorni a seconda della durata dello shedding virale (durata media del trattamento: 9 giorni). Nessun paziente nel gruppo trattato con la dose standard e 2 pazienti nel gruppo trattato con la dose tripla hanno segnalato infezioni batteriche secondarie (bronchite e sinusite).

#### ***Prevenzione dell'influenza***

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla prevenzione post-esposizione all'interno dei nuclei familiari e in due studi sulla prevenzione stagionale. In tutti questi studi il parametro principale di efficacia era l'incidenza dei casi di influenza confermati in laboratorio. La virulenza delle epidemie di influenza non è prevedibile ed è variabile nell'ambito di una regione e da stagione a stagione, perciò il numero di soggetti da trattare (Number Needed to Treat, NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

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

L'efficacia di oseltamivir nel prevenire l'influenza acquisita naturalmente è stata dimostrata in uno studio di prevenzione post-esposizione all'interno dei nuclei familiari che comprendevano adulti,

adolescenti e bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, sia come casi sospetti (casi indice) sia come soggetti a contatto familiare. Il parametro primario di efficacia per questo studio era l'incidenza di influenza clinica confermata da test di laboratorio nei nuclei familiari. La profilassi con oseltamivir è durata per 10 giorni. Nella popolazione totale si è avuta una riduzione dell'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio nei nuclei familiari dal 20 % (27/136), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 7 % (10/135), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 62,7 % [IC al 95 %: 26,0-81,2; p = 0,0042]). Nei nuclei familiari dei casi indice con infezione da influenza si è avuta una riduzione dell'incidenza dell'influenza dal 26 % (23/89), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, all'11 % (9/84), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 58,5 % [IC al 95 %: 15,6-79,6; p = 0,0114]).

Secondo un'analisi condotta in un sottogruppo di bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, l'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio tra i bambini si è significativamente ridotta dal 19 % (21/111), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 7 % (7/104), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 64,4 % [IC al 95 %: 15,8-85,0; p = 0,0188]). Tra i bambini che, al basale, non stavano già diffondendo il virus, l'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio si è ridotta dal 21 % (15/70), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 4 % (2/47), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione dell'80,1 % [IC al 95 %: 22,0-94,9; p = 0,0206]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC al 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC al 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi indice con infezione (ITTII).

*Prevenzione post-esposizione dell'influenza nei lattanti con meno di 1 anno di età durante una pandemia:*

La prevenzione durante un'influenza pandemica non è stata analizzata in studi clinici controllati in bambini da 0 a 12 mesi di età. Vedere il paragrafo 5.2 per i dettagli della simulazione all'esposizione.

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

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

*Profilassi dell'influenza nei pazienti immunocompromessi:* è stato condotto uno studio randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco per la profilassi stagionale dell'influenza in 475 pazienti immunocompromessi (388 pazienti con trapianto d'organo solido [195 con placebo, 193 con oseltamivir], 87 pazienti con trapianto di cellule staminali emopoietiche [43 con placebo, 44 con oseltamivir], nessun paziente con altre condizioni immunosoppressive), inclusi 18 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni. L'endpoint primario di questo studio era l'incidenza di influenza clinica confermata in laboratorio come determinato dalla coltura virale e/o dalla crescita di quattro volte del titolo anticorpale contro l'emagglutinina (Haemoagglutinin Inhibition, HAI). L'incidenza di influenza clinica confermata in laboratorio è stata del 2,9 % (7/238) nel braccio con placebo e del 2,1 % (5/237) nel gruppo esposto a oseltamivir (IC al 95 %: 2,3-4,1; p = 0,772).

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

### *Resistenza a oseltamivir*

*Studi clinici:* il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta a oseltamivir è stato esaminato durante studi clinici sponsorizzati da Roche. Lo sviluppo di virus resistente a oseltamivir durante il trattamento è stato registrato con maggiore frequenza nei bambini rispetto a quanto osservato negli adulti, con un'incidenza compresa tra meno dell'1% negli adulti e il 18% nei lattanti di età inferiore a 1 anno. I bambini che sono stati trovati portatori di virus resistente a oseltamivir hanno generalmente diffuso il virus per un periodo superiore rispetto ai soggetti con virus suscettibile. La resistenza a oseltamivir manifestata durante il trattamento non ha tuttavia inciso sulla risposta alla terapia e non ha determinato alcun prolungamento dei sintomi influenzali.

Nei pazienti adulti e adolescenti immunocompromessi trattati con la dose standard o doppia di oseltamivir per un periodo di 10 giorni, è stata osservata un'incidenza globale superiore di resistenza a oseltamivir [14,5% (10/69) nel gruppo trattato con la dose standard e 2,7% (2/74) nel gruppo trattato con la dose doppia] rispetto ai dati ricavati dagli studi condotti su pazienti adulti e adolescenti sani trattati con oseltamivir. La maggior parte dei pazienti adulti che hanno sviluppato resistenza consisteva in soggetti sottoposti a trapianto (8/10 pazienti nel gruppo trattato con la dose standard e 2/2 pazienti nel gruppo trattato con la dose doppia). La maggior parte dei pazienti con virus resistente a oseltamivir aveva contratto l'influenza di tipo A e presentava dispersione del virus prolungata.

L'incidenza della resistenza a oseltamivir osservata nei bambini immunocompromessi (di età  $\leq$  12 anni) trattati con Tamiflu nei due studi e valutati per la resistenza si è attestata al 20,7% (6/29). Dei sei bambini immunocompromessi in cui è stata identificata resistenza a oseltamivir emersa durante il trattamento, 3 pazienti avevano ricevuto la dose standard e 3 la dose elevata (dose doppia o tripla). La maggior parte presentava leucemia linfoblastica acuta e aveva un'età  $\leq$  5 anni.

### **Incidenza della resistenza a oseltamivir negli studi clinici**

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Bambini (1-12 anni)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Lattanti (<1 anno)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

\*Non in tutti gli studi è stata effettuata la genotipizzazione completa.

### Profilassi dell'influenza

Non ci sono evidenze dell'insorgenza di fenomeni di farmacoresistenza associata all'uso di Tamiflu negli studi clinici condotti ad oggi nella prevenzione dell'influenza post-esposizione (7 giorni), post-esposizione all'interno dei nuclei familiari (10 giorni) e stagionale (42 giorni) nei pazienti immunocompetenti. Non è stata osservata resistenza durante lo studio sulla profilassi fino a 12 settimane in pazienti immunocompromessi.

*Dati clinici e di sorveglianza:* le mutazioni spontanee associate a ridotta sensibilità a oseltamivir *in vitro* sono state trovate in isolati virali di influenza A e influenza B da pazienti senza precedente esposizione a oseltamivir. Ceppi resistenti selezionati durante il trattamento con oseltamivir sono stati isolati sia da pazienti immunocompetenti che da pazienti immunocompromessi. I pazienti immunocompromessi e i bambini piccoli sono a più alto rischio di sviluppare ceppi virali resistenti durante il trattamento con oseltamivir.

Si è visto che virus resistenti a oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti a oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali. Dal 2007 sono stati identificati casi isolati di resistenza acquisita naturalmente associata a mutazione H275Y nei ceppi H1N1 stagionali. La suscettibilità a oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare sia in funzione della stagione che della regione geografica. Nel 2008 H275Y è stata trovata in > 99% degli isolati di virus influenzale H1N1 circolante in Europa. L'influenza H1N1 del 2009

(“influenza suina”) è stata uniformemente suscettibile a oseltamivir con solo sporadici casi di resistenza in relazione sia a regimi terapeutici che profilattici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Informazioni generali

#### *Assorbimento*

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

#### *Distribuzione*

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

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

#### *Biotrasformazione*

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

#### *Eliminazione*

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

### Altre popolazioni particolari

#### *Popolazione pediatrica*

**Lattanti di età inferiore a 1 anno:** la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza di Tamiflu sono state valutate in due studi non controllati in aperto che hanno incluso bambini di età inferiore a 1 anno infettati dal virus dell'influenza (n=135). La velocità di eliminazione del metabolita attivo, corretta per il peso corporeo, si riduce nei pazienti di età inferiore a un anno. L'esposizione al metabolita risulta inoltre maggiormente variabile nei bambini più piccoli. I dati disponibili indicano che nei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi l'esposizione dopo una dose da 3 mg/kg produce esposizioni al pro-farmaco e al metabolita che si prevede siano efficaci, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti con la dose approvata (vedere paragrafi 4.1 e 4.2). Gli eventi avversi segnalati erano in linea con il profilo di sicurezza stabilito per i bambini più grandi.

Non vi sono dati disponibili per i lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza post-esposizione. La prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità non è stata studiata nei bambini di età inferiore a 12 anni.

*Prevenzione post-esposizione dell'influenza nei lattanti con meno di 1 anno di età durante una pandemia:*

La simulazione al dosaggio di 3 mg/kg una volta al giorno nei bambini con meno di 1 anno di età mostra un'esposizione nello stesso intervallo o superiore rispetto a quella osservata con una dose giornaliera di 75 mg negli adulti. L'esposizione non supera quella per il trattamento dei lattanti di età <1 anno (3 mg/kg due volte al giorno) e si prevede che determini un profilo di sicurezza sovrapponibile (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici di profilassi nei lattanti di età <1 non sono stati effettuati.

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

*Anziani*

Allo stato stazionario l'esposizione al metabolita attivo negli anziani (età compresa tra 65 e 78 anni) è risultata dal 25 al 35 % superiore a quanto riportato negli adulti di età inferiore a 65 anni a cui sono state somministrate dosi simili di oseltamivir. L'emivita osservata negli anziani era simile a quella osservata nei giovani adulti. In base all'esposizione del farmaco e alla tollerabilità, non sono necessarie modifiche del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che non vi sia evidenza di insufficienza renale moderata o severa (clearance della creatinina inferiore a 60 mL/min) (vedere paragrafo 4.2).

*Insufficienza renale*

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

*Insufficienza epatica*

Studi *in vitro* hanno stabilito che non è atteso né un aumento significativo dell'esposizione a oseltamivir, né un calo significativo dell'esposizione al metabolita attivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

*Donne in gravidanza*

Un'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica di popolazione indica che lo schema posologico di Tamiflu riportato nel paragrafo 4.2 Posologia e modalità di somministrazione comporta un'esposizione più bassa (30% come media di tutti i trimestri) al metabolita attivo nelle donne in gravidanza rispetto alle donne non gravide. Tuttavia la più bassa esposizione prevista rimane al di sopra delle concentrazioni inibitorie (valori IC95) e a un livello terapeutico per una gamma di ceppi di virus influenzale. Inoltre, studi osservazionali mostrano un beneficio dell'attuale regime posologico in questa popolazione di pazienti. Pertanto, nelle donne in gravidanza non si raccomandano aggiustamenti della dose nel trattamento o nella profilassi dell'influenza (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento).

*Pazienti immunocompromessi*

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di età < 18 anni) immunocompromessi con oseltamivir (come descritto nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) determina una maggiore esposizione prevista (dal 5% circa fino al 50%) al metabolita attivo rispetto a quanto osservato nei pazienti non immunocompromessi con clearance della creatinina comparabile. Dato l'ampio margine di sicurezza del metabolita attivo, nei pazienti immunocompromessi non sono necessari aggiustamenti della dose. Tuttavia, nei pazienti immunocompromessi con insufficienza renale, le dosi devono essere aggiustate come indicato al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Le analisi di farmacocinetica e farmacodinamica relative a due studi su pazienti immunocompromessi hanno indicato l'assenza di ulteriori benefici significativi con esposizioni più elevate di quelle ottenute dopo la somministrazione della dose standard.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Nel ratto femmina che allatta oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno. Dati limitati indicano che oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno umano. L'estrapolazione dai dati animali porta a una stima di 0,01 mg/die e 0,3 mg/die rispettivamente per i due composti.

La possibilità di una sensibilizzazione cutanea a oseltamivir è stata osservata nel test di "massimizzazione" condotto sulle cavie. Circa il 50 % degli animali trattati con il principio attivo non formulato mostrava eritema dopo stimolazione degli animali indotti. Nei conigli è stata notata un'irritazione oculare reversibile.

Mentre singoli dosaggi orali molto elevati del sale fosfato di oseltamivir, fino al più alto livello di dose testato (1310 mg/kg), non avevano comportato reazioni avverse nei ratti adulti, gli stessi livelli di dose provocavano tossicità nei giovani ratti di 7 giorni di età, inclusa la morte. Queste reazioni sono state osservate a dosaggi di 657 mg/kg e superiori. A dosaggi di 500 mg/kg non sono state osservate reazioni avverse, anche nel caso del trattamento cronico (500 mg/kg/die somministrati da 7 a 21 giorni dopo il parto).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Tamiflu 30 mg capsule rigide

*Contenuto della capsula*

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)

Talco

Povidone

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato

*Involucro della capsula*

Gelatina

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio diossido (E171).

*Inchiostro per la stampa*

Gommalacca

Titanio diossido (E171)

FD e C Blue 2 (indigotina, E132).

Tamiflu 45 mg capsule rigide

*Contenuto della capsula*

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)

Talco

Povidone

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato.

*Involucro della capsula*

Gelatina

Ossido di ferro nero (E172)

Titanio diossido (E171)

*Inchiostro per la stampa*

Gommalacca

Titanio diossido (E171)

FD e C Blue 2 (indigotina, E132).

Tamiflu 75 mg capsule rigide

*Contenuto della capsula*

Amido pregelatinizzato (derivato da amido di mais)

Talco

Povidone

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato.

*Involucro della capsula*

Gelatina

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Titanio diossido (E171).

*Inchiostro per la stampa*

Gommalacca

Titanio diossido (E171)

FD e C Blue 2 (indigotina, E132).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Tamiflu 30 mg capsule rigide  
10 anni

Tamiflu 45 mg capsule rigide  
10 anni

Tamiflu 75 mg capsule rigide  
10 anni

#### Conservazione della sospensione preparata in farmacia.

Validità di 10 giorni quando conservata a temperatura inferiore ai 25°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione della sospensione preparata in farmacia, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tripla blister (PVC/PE/PVDC, sigillati con alluminio).  
Confezione da 10 capsule.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Formulazione estemporanea

##### *Quando Tamiflu polvere per sospensione orale non è disponibile*

Tamiflu per sospensione orale (6 mg/mL) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori. Nel caso in cui Tamiflu polvere per sospensione orale pronto per l'uso non sia disponibile, il farmacista può preparare una sospensione (6 mg/mL) a partire dalle capsule di Tamiflu oppure gli stessi pazienti possono utilizzare le capsule per preparare la sospensione a domicilio.

Si deve preferire la preparazione preparata in farmacia rispetto a quella preparata a domicilio. Informazioni dettagliate per quanto riguarda la preparazione a domicilio sono riportate nel paragrafo "Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio" del foglio illustrativo di Tamiflu capsule.

Siringhe orali di appropriato volume e graduate devono essere fornite sia per la somministrazione della sospensione preparata in farmacia, sia per le procedure relative alla preparazione a domicilio. In entrambi i casi, sulle siringhe deve essere marcato preferibilmente il volume corretto.

#### Preparazione in farmacia

##### **Sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia a partire dalla capsula**

##### Adulti, adolescenti, bambini con età pari o superiore a 1 anno che non sono in grado di deglutire le capsule intere

Questa procedura descrive la preparazione di una sospensione da 6 mg/mL che fornirà a un paziente una quantità sufficiente di medicinale per un trattamento di 5 giorni o una profilassi di 10 giorni. Per i pazienti immunocompromessi è necessario un ciclo di trattamento di 10 giorni.

Il farmacista può preparare una sospensione di 6 mg/mL da Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg capsule usando acqua contenente lo 0,05 % peso/volume di sodio benzoato aggiunto come conservante.

In primo luogo, calcolare il volume totale che deve essere preparato e dispensato per fornire un trattamento di 5 giorni o una profilassi di 10 giorni al paziente. Il volume totale richiesto è determinato dal peso del paziente secondo le raccomandazioni riportate nella tabella seguente. Per consentire un prelievo accurato fino a 10 dosi (2 prelievi per dose giornaliera per un trattamento per 5 giorni), la colonna indicante la stima della perdita deve essere considerata nella preparazione.

Per i pazienti immunocompromessi, calcolare il volume totale necessario che deve essere preparato e dispensato per fornire un ciclo di trattamento di 10 giorni al paziente. Il volume totale necessario per i pazienti immunocompromessi è indicato nella seguente tabella ed è determinato dal peso del paziente. Per consentire il prelievo di un volume accurato fino a 20 dosi (2 prelievi per dose giornaliera di trattamento per 10 giorni) occorre considerare nella preparazione la colonna indicante la stima della perdita.

**Volume della sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia sulla base del peso del paziente per un ciclo di trattamento di 5 giorni o un ciclo di profilassi di 10 giorni**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (mLmL)	Volume totale da preparare per peso paziente (mLmL)
Stima della perdita non considerata		Stima della perdita considerata
10 kg- 15 kg	50 mLmL	60 mLmL o 75 mLmL*
> 15 kg- 23 kg	75 mLmL	90 mLmL o 100 mLmL*
> 23 kg- 40 kg	100 mLmL	125 mLmL
> 40 kg	125 mLmL	137,5 mLmL (o 150 mLmL)*

\*Dipende dal dosaggio delle capsule utilizzate.

**Volume della sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia sulla base del peso del paziente per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (mLmL)	Volume totale da preparare per peso paziente (mLmL)
Stima della perdita non considerata		Stima della perdita considerata
10 kg - 15 kg	100 mLmL	125 mLmL
> 15 kg - 23 kg	150 mLmL	187,5 mLmL
> 23 kg - 40 kg	200 mLmL	250 mLmL
> 40 kg	250 mLmL	300 mLmL

In secondo luogo, determinare il numero delle capsule e la quantità di veicolo (acqua contenente 0,05 % peso/volume di sodio benzoato aggiunto come conservante) necessari per preparare il volume totale (calcolato dalla tabella illustrata sopra) di sospensione da 6 mg/mLmL preparata in farmacia, come mostrato nella tabella seguente:

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/mLmL preparata in farmacia (per 5 giorni di trattamento o 10 giorni di profilassi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Tamiflu (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
60 mLmL	Usare capsule con un dosaggio diverso*	8 capsule (360 mg)	12 capsule (360 mg)	59,5 mLmL
75 mLmL	6 capsule (450 mg)	10 capsule (450 mg)	15 capsule (450 mg)	74 mLmL
90 mLmL	Usare capsule con un dosaggio diverso*	12 capsule (540 mg)	18 capsule (540 mg)	89 mLmL
100 mLmL	8 capsule (600 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	20 capsule (600 mg)	98,5 mLmL
125 mLmL	10 capsule (750 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	25 capsule (750 mg)	123,5 mLmL
137,5 mLmL	11 capsule (825 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	Usare capsule con un dosaggio diverso*	136 mLmL

\* Questa combinazione di dosaggi di capsule non può essere usata per realizzare la concentrazione richiesta, quindi usare capsule di dosaggio diverso.

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/mLmL preparata in farmacia (per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Tamiflu (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
125 mLmL	10 capsule (750 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	25 capsule (750 mg)	123,5 mLmL
187,5 mLmL	15 capsule (1120 mg)	25 capsule (1120 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	185 mLmL
250 mLmL	20 capsule (1500 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	50 capsule (1500 mg)	246,5 mLmL
300 mLmL	24 capsule (1800 mg)	40 capsule (1800 mg)	60 capsule (1800 mg)	296 mLmL

\* Poiché non esiste una combinazione di capsule con questo dosaggio che possa essere usata per realizzare la concentrazione richiesta, usare capsule con un dosaggio diverso.

In terzo luogo, seguire la procedura descritta di seguito per la preparazione della sospensione di 6 mg/mL dalle capsule di Tamiflu:

1. In un bicchiere graduato di vetro di dimensioni adatte versare la corretta quantità di acqua e aggiungere 0,05 % peso/volume di sodio benzoato come conservante.
2. Aprire le capsule di Tamiflu nella quantità indicata e versare il contenuto di ogni capsula direttamente nell'acqua contenuta nel bicchiere graduato di vetro.
3. Con un apposito strumento di agitazione mescolare per 2 minuti.  
(Nota: il principio attivo, oseltamivir fosfato, si dissolve facilmente in acqua. La sospensione è causata da alcuni eccipienti insolubili presenti nelle capsule di Tamiflu.)
4. Trasferire la sospensione in una bottiglia ambrata di vetro o di polietilene tereftalato (PET). Può essere utilizzata una pipetta per evitare qualsiasi perdita.
5. Chiudere la bottiglia con una chiusura di sicurezza a prova di bambino.
6. Applicare un'etichetta ausiliaria sulla bottiglia che indichi "Agitare delicatamente prima dell'uso".  
(Nota: la sospensione deve essere agitata delicatamente prima della somministrazione per ridurre la formazione di bolle d'aria).
7. Istruire il genitore o chi si prende cura del paziente, che il materiale rimasto inutilizzato dopo il completamento della terapia deve essere smaltito adeguatamente. Si raccomanda che questa informazione sia fornita attaccando un'etichetta ausiliaria alla bottiglia o aggiungendo una frase alle istruzioni dell'etichetta della farmacia.
8. Applicare un'etichetta con la data di scadenza appropriata conformemente alle condizioni di conservazione (vedere paragrafo 6.3).

Appicare un'etichetta della farmacia sulla bottiglia che riporti il nome del paziente, le istruzioni sul dosaggio, la data di scadenza, il nome del medicinale e ogni altra informazione necessaria per essere in conformità con le normative farmaceutiche locali. Fare riferimento alla tabella seguente per le istruzioni sul corretto dosaggio.

**Dosaggio per la sospensione di 6 mg/mL preparata in farmacia da Tamiflu capsule per pazienti di un anno di età o più**

Peso corporeo (kg)	Dose (mg)	Volume per dose 6 mg/mL	Dose di trattamento (per 5 giorni)	Dose di trattamento (per 10 giorni*) Pazienti immunocompromessi	Dose per la profilassi (per 10 giorni)
10 kg - 15 kg	30 mg	5 mLmL	5 mLmL due volte al giorno	5 mLmL due volte al giorno	5 mLmL una volta al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg	7,5 mLmL	7,5 mLmL due volte al giorno	7,5 mLmL due volte al giorno	7,5 mLmL una volta al giorno
> 23 kg- 40 kg	60 mg	10 mLmL	10 mLmL due volte al giorno	10 mLmL due volte al giorno	10 mLmL una volta al giorno
> 40 kg	75 mg	12,5 mLmL	12,5 mLmL due volte al giorno	12,5 mLmL due volte al giorno	12,5 mLmL una volta al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento nei pazienti immunocompromessi (di età  $\geq$  1 anno) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Somministrare la sospensione preparata in farmacia con una siringa orale graduata per misurare piccole quantità di sospensione. Se possibile, contrassegnare o evidenziare sulla siringa orale il livello che corrisponde alla dose appropriata (in base alla tabella dei dosaggi sopra indicata) per ogni paziente.

La dose appropriata deve essere miscelata da chi si prende cura del paziente con una stessa quantità di alimento liquido dolce, come acqua zuccherata, sciroppo di cioccolato, sciroppo di ciliegia, guarnizioni per dessert (come caramello o salsa caramellata) per mascherare il sapore amaro.

### Bambini con meno di 1 anno

Questa procedura descrive la preparazione di una sospensione da 6 mg/mL che fornirà a un paziente una quantità sufficiente di farmaco per un trattamento di 5 giorni o una profilassi di 10 giorni. Per i pazienti immunocompromessi è necessario un ciclo di trattamento di 10 giorni.

Il farmacista può preparare una sospensione di 6 mg/mL da Tamiflu 30 mg, 45 mg o 75 mg capsule usando acqua contenente lo 0,05 % peso/volume di sodio benzoato aggiunto come conservante.

In primo luogo, calcolare il volume totale che deve essere preparato e dispensato a ciascun paziente. Il volume totale richiesto è determinato dal peso del paziente secondo le raccomandazioni riportate nella tabella seguente. Per consentire un prelievo accurato fino a 10 dosi (2 prelievi per dose giornaliera di trattamento per 5 giorni), la colonna indicante la stima della perdita deve essere considerata nella preparazione.

Per i pazienti immunocompromessi, calcolare il volume totale necessario che deve essere preparato e dispensato per fornire un ciclo di trattamento di 10 giorni al paziente. Il volume totale necessario è indicato nella seguente tabella ed è determinato dal peso del paziente. Per consentire il prelievo di un volume accurato fino a 20 dosi (2 prelievi per dose giornaliera di trattamento per 10 giorni) occorre considerare nella preparazione la colonna indicante la stima della perdita.

#### **Volume di sospensione di 6 mg/mL preparata in farmacia sulla base del peso del paziente (per 5 giorni di trattamento o 10 giorni di profilassi)**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (mL/mL) <b>Stima della perdita non considerata</b>	Volume totale da preparare per peso paziente (mL/mL) <b>Stima della perdita non considerata</b>
≤ 7 kg	Fino a 40 mL/mL	50 mL/mL
> 7 kg fino a 10 kg	50 mL/mL	60 mL/mL o 75 mL/mL*

\*Dipende dal dosaggio delle capsule utilizzate.

#### **Volume della sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia sulla base del peso del paziente (per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi)**

Peso corporeo (kg)	Volume totale da preparare per peso paziente (mL/mL) <b>Stima della perdita non considerata</b>	Volume totale da preparare per peso paziente (mL/mL) <b>Stima della perdita considerata</b>
≤ 7 kg	fino a 80 mL/mL	100 mL/mL
> 7 kg - 10 kg	100 mL/mL	125 mL/mL

In secondo luogo, determinare il numero delle capsule e la quantità di veicolo (acqua contenente 0,05 % peso/volume di sodio benzoato aggiunto come conservante) necessari per preparare il volume totale (calcolato dalla tabella illustrata sopra) di sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia, come mostrato nella tabella seguente:

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia (per 5 giorni di trattamento o 10 giorni di profilassi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Tamiflu (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 mL	4 capsule (300 mg)	usare capsule con un dosaggio diverso*	10 capsule (300 mg)	49,5 mL
60 mL	utilizzare capsule con un dosaggio diverso	8 capsule (360 mg)	12 capsule (360 mg)	59,5 mL
75 mL	6 capsule (450 mg)	10 capsule (450 mg)	15 capsule (450 mg)	74 mL

\*Questa combinazione di dosaggi di capsule non può essere usata per realizzare la concentrazione richiesta; quindi di usare capsule di dosaggio diverso.

**Numero di capsule e quantità di veicolo necessari per preparare il volume totale di una sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia (per 10 giorni di trattamento nei pazienti immunocompromessi)**

Volume totale di sospensione da preparare	Numero richiesto di capsule di Tamiflu (mg di oseltamivir)			Volume di veicolo richiesto
	75 mg	45 mg	30 mg	
100 mL	8 capsule (600 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	20 capsule (600 mg)	98,5 mL
125 mL	10 capsule (750 mg)	Usare capsule con un dosaggio diverso*	25 capsule (750 mg)	123,5 mL

\* Poiché non esiste una combinazione di capsule con questo dosaggio che possa essere usata per realizzare la concentrazione richiesta, usare capsule con un dosaggio diverso.

In terzo luogo, seguire la procedura descritta di seguito per la preparazione della sospensione da 6 mg/mL dalle capsule di Tamiflu:

1. In un bicchiere graduato di vetro di dimensioni adatte versare la corretta quantità di acqua e aggiungere 0,05% peso volumedi sodio benzoato come conservante.
2. Aprire le capsule di Tamiflu nella quantità indicata e versare il contenuto di ogni capsula direttamente nell'acqua contenuta nel bicchiere graduato di vetro.
3. Con un apposito strumento di agitazione mescolare per 2 minuti.  
(Nota: Il principio attivo, oseltamivir fosfato, si dissolve facilmente in acqua. La sospensione è causata da alcuni eccipienti insolubili presenti nelle capsule di Tamiflu.)
4. Trasferire la sospensione in una bottiglia ambrata di vetro o di polietilene tereftalato (PET). Può essere utilizzata una pipetta per evitare qualsiasi perdita.
5. Chiudere la bottiglia con una chiusura sicurezza a prova di bambino.
6. Applicare un'etichetta ausiliaria sulla bottiglia che indichi "Agitare delicatamente prima dell'uso".  
(Nota: la sospensione deve essere agitata delicatamente prima della somministrazione per ridurre la formazione di bolle d'aria).

7. Istruire il genitore o il chi si prende cura del paziente che il materiale rimasto inutilizzato dopo il completamento della terapia deve essere smaltito adeguatamente. Si raccomanda che questa informazione sia fornita attaccando un'etichetta ausiliaria alla bottiglia o aggiungendo una frase alle istruzioni dell'etichetta della farmacia.
8. Applicare un'etichetta con la data di scadenza appropriata, conformemente alle condizioni di conservazione (vedere paragrafo 6.3).

Appicare un'etichetta della farmacia sulla bottiglia che riporti il nome del paziente, le istruzioni sul dosaggio, la data di scadenza, il nome del medicinale e ogni altra informazione necessaria per essere in conformità con le normative farmaceutiche locali. Fare riferimento alla tabella seguente per le istruzioni sul corretto dosaggio.

**Dosaggio per la sospensione da 6 mg/mL preparata in farmacia a partire da Tamiflu capsule per lattanti di età inferiore a 1 anno**

Peso corporeo (arrotondato allo 0,5 kg più vicino)	Dose (mg)	Volume per dose (6 mg/mL)	Dose di trattamento (per 5 giorni)	Dose di trattamento (per 10 giorni*) Pazienti immunocompromessi	Dose per la profilassi (per 10 giorni)	Dimensione del dosatore da utilizzare (con gradazione da 0,1 mL)
3 kg	9 mg	1,5 mL	1,5 mL due volte al giorno	1,5 mL due volte al giorno	1,5 mL una volta al giorno	2,0 mL o 3,0 mL
3,5 kg	10,5 mg	1,8 mL	1,8 mL due volte al giorno	1,8 mL due volte al giorno	1,8 mL una volta al giorno	2,0 mL o 3,0 mL
4 kg	12 mg	2,0 mL	2,0 mL due volte al giorno	2,0 mL due volte al giorno	2,0 mL una volta al giorno	3,0 mL
4,5 kg	13,5 mg	2,3 mL	2,3 mL due volte al giorno	2,3 mL due volte al giorno	2,3 mL una volta al giorno	3,0 mL
5 kg	15 mg	2,5 mL	2,5 mL due volte al giorno	2,5 mL due volte al giorno	2,5 mL una volta al giorno	3,0 mL
5,5 kg	16,5 mg	2,8 mL	2,8 mL due volte al giorno	2,8 mL due volte al giorno	2,8 mL una volta al giorno	3,0 mL
6 kg	18 mg	3,0 mL	3,0 mL due volte al giorno	3,0 mL due volte al giorno	3,0 mL una volta al giorno	3,0 mL (o 5,0 mL)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 mL	3,3 mL due volte al giorno	3,3 mL due volte al giorno	3,3 mL una volta al giorno	5,0 mL
7 kg	21 mg	3,5 mL	3,5 mL due volte al giorno	3,5 mL due volte al giorno	3,5 mL una volta al giorno	5,0 mL
7,5 kg	22,5 mg	3,8 mL	3,8 mL due volte al giorno	3,8 mL due volte al giorno	3,8 mL una volta al giorno	5,0 mL
8 kg	24 mg	4,0 mL	4,0 mL due volte al giorno	4,0 mL due volte al giorno	4,0 mL una volta al giorno	5,0 mL
8,5 kg	25,5 mg	4,3 mL	4,3 mL due volte al giorno	4,3 mL due volte al giorno	4,3 mL una volta al giorno	5,0 mL
9 kg	27 mg	4,5 mL	4,5 mL due volte al giorno	4,5 mL due volte al giorno	4,5 mL una volta al giorno	5,0 mL
9,5 kg	28,5 mg	4,8 mL	4,8 mL due volte al giorno	4,8 mL due volte al giorno	4,8 mL una volta al giorno	5,0 mL
10 kg	30 mg	5,0 mL	5,0 mL due volte al giorno	5,0 mL due volte al giorno	5,0 mL una volta al giorno	5,0 mL

\*La durata raccomandata del trattamento nei lattanti immunocompromessi (di età compresa tra 0 e 12 mesi) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Somministrare la sospensione preparata in farmacia con una siringa orale graduata per misurare piccole quantità di sospensione. Se possibile, contrassegnare o evidenziare sulla siringa orale il livello

che corrisponde alla dose appropriata (in base alla tabella dei dosaggi sopra riportata) per ogni paziente.

La dose appropriata deve essere miscelata da chi si prende cura del paziente con una stessa quantità di alimento liquido dolce, come acqua zuccherata, sciroppo di cioccolato, sciroppo di ciliegia, guarnizioni per dessert (come caramello o salsa caramellata) per mascherare il sapore amaro.

#### Preparazione a domicilio

Nel caso in cui Tamiflu sospensione orale pronto per l'uso non sia disponibile, deve essere utilizzata una sospensione preparata in farmacia a partire da Tamiflu capsule (per istruzioni dettagliate, vedere sopra). Se non sono disponibili né Tamiflu sospensione orale pronto per l'uso, né la sospensione preparata in farmacia, la sospensione di Tamiflu può essere preparata a domicilio.

Quando il dosaggio appropriato in capsule è disponibile alle dosi necessarie, la dose è ottenuta aprendo la capsula e miscelando il suo contenuto con non più di un cucchiaino da tè (5 mL) di un idoneo alimento zuccherato. Il sapore amaro può essere mascherato con prodotti come acqua zuccherata, sciroppo di cioccolato, sciroppo di ciliegia, guarnizioni per dessert (come caramello o salsa caramellata). La miscela deve essere agitata e l'intero contenuto somministrato al paziente. La miscela deve essere ingerita immediatamente dopo la sua preparazione.

Quando sono disponibili solo le capsule da 75 mg e sono necessarie le dosi da 30 mg o da 45 mg, la preparazione della sospensione di Tamiflu richiede ulteriori passaggi. Istruzioni dettagliate sono riportate nel paragrafo "Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio" del foglio illustrativo di Tamiflu capsule.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

Tamiflu 30 mg capsule rigide  
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg capsule rigide  
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg capsule rigide  
EU/1/02/222/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002.  
Data dell'ultimo rinnovo: 22 maggio 2012.

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 6 mg/mL polvere per sospensione orale.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun mL di sospensione ricostituita contiene oseltamivir fosfato equivalente a 6 mg di oseltamivir. Un flacone di sospensione ricostituita (65 mL) contiene 390 mg di oseltamivir.

Eccipienti con effetto noto:

5 mL di oseltamivir sospensione fornisce 0,9 g di sorbitolo e 2,5 mg di sodio benzoato.

7,5 mL di oseltamivir sospensione fornisce 1,3 g di sorbitolo e 3,75 mg di sodio benzoato.

10 mL di oseltamivir sospensione fornisce 1,7 g di sorbitolo e 5,0 mg di sodio benzoato.

12,5 mL di oseltamivir sospensione fornisce 2,1 g di sorbitolo e 6,25 mg di sodio benzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per sospensione orale.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### *Trattamento dell'influenza*

Tamiflu è indicato negli adulti e nei bambini, compresi i neonati a termine, che manifestano i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità. Il trattamento si è dimostrato efficace quando iniziato entro due giorni dalla comparsa dei primi sintomi.

#### *Prevenzione dell'influenza*

- Prevenzione post-esposizione negli individui di 1 anno di età o più dopo contatto con un caso di influenza diagnosticato clinicamente quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- L'uso appropriato di Tamiflu per la prevenzione dell'influenza deve essere definito caso per caso in base alle circostanze e alla popolazione che necessita della protezione. In condizioni eccezionali (per esempio, in caso di discrepanza tra il ceppo virale circolante e quello presente nel vaccino, e in presenza di una pandemia) si può prendere in considerazione una prevenzione stagionale negli individui di 1 anno di età o più.
- Tamiflu è indicato per la prevenzione post-esposizione dell'influenza nei lattanti al di sotto di 1 anno di età nel corso di una pandemia influenzale (vedere paragrafo 5.2).

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di oseltamivir per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti, le informazioni disponibili sui quadri di suscettibilità ai farmaci per ogni stagione e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Tamiflu sospensione orale e Tamiflu capsule rigide sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate nei modi seguenti:

- con una capsula da 75 mg oppure
- con una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg oppure
- con una dose di sospensione orale da 30 mg più una dose di sospensione orale da 45 mg.

Gli adulti, gli adolescenti o i bambini (di peso > 40 kg) che sono in grado di deglutire le capsule possono assumere dosi appropriate di Tamiflu capsule.

### *Trattamento*

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e per gli adulti: la dose di oseltamivir raccomandata per via orale è di 75 mg due volte al giorno, per 5 giorni (o 10 giorni nei pazienti immunocompromessi).

### Popolazione pediatrica

Per i lattanti e i bambini di età pari o superiore a 1 anno: la dose raccomandata di Tamiflu 6 mg/mL sospensione orale è indicata nella tabella sottostante. Sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu 6 mg/mL sospensione.

Si raccomandano i seguenti dosaggi, rapportati al peso, per i bambini di età pari o superiore a 1 anno:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni* Pazienti immunocompromessi	Quantità di sospensione orale da prelevare
10 kg -15 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno	5 mL due volte al giorno
> 15 kg fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno	45 mg due volte al giorno	7,5 mL due volte al giorno
> 23 kg fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno	60 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno
> 40 kg	75 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno	12,5 mL due volte al giorno

\*La durata raccomandata del trattamento nei bambini immunocompromessi (di età  $\geq$  1 anno) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

I bambini di peso corporeo > 40 kg e che sono in grado di deglutire le capsule, possono essere trattati con la dose dell'adulto, ovvero capsule da 75 mg due volte al giorno per 5 giorni, come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione orale.

Per i lattanti di età inferiore a 1 anno: la dose di trattamento raccomandata per i lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi è di 3 mg/kg due volte al giorno. Tale dosaggio si basa su dati di farmacocinetica e sicurezza indicanti che questa dose, nei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi, produce concentrazioni plasmatiche di pro-farmaco e metabolita attivo che si prevede siano clinicamente efficaci, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti (vedere paragrafo 5.2).

Deve essere utilizzato un dosatore orale da 3 mL (graduato in scala da 0,1 mL) per la somministrazione a bambini di età compresa tra 0 e 12 mesi che devono essere trattati con 1-3 mL di Tamiflu 6 mg/mL sospensione orale. Per dosi superiori deve essere usata la siringa da 10 mL. Si raccomanda il seguente regime posologico per il trattamento dei lattanti di età inferiore a 1 anno:

**Tabella dei dosaggi di oseltamivir per bambini di età inferiore a 1 anno: 3 mg/kg due volte al giorno**

Peso corporeo*	Dose raccomandata per 5 giorni	Dose raccomandata per 10 giorni** Pazienti immunocompromessi	Quantità di sospensione orale da prelevare	Dimensione del dosatore da utilizzare
3 kg	9 mg due volte al giorno	9 mg due volte al giorno	1,5 mL due volte al giorno	3 mL
3,5 kg	10,5 mg due volte al giorno	10,5 mg due volte al giorno	1,8 mL due volte al giorno	3 mL
4 kg	12 mg due volte al giorno	12 mg due volte al giorno	2,0 mL due volte al giorno	3 mL
4,5 kg	13,5 mg due volte al giorno	13,5 mg due volte al giorno	2,3 mL due volte al giorno	3 mL
5 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg due volte al giorno	2,5 mL due volte al giorno	3 mL
5,5 kg	16,5 mg due volte al giorno	16,5 mg due volte al giorno	2,8 mL due volte al giorno	3 mL
6 kg	18 mg due volte al giorno	18 mg due volte al giorno	3,0 mL due volte al giorno	3 mL
> 6 - 7 kg	21 mg due volte al giorno	21 mg due volte al giorno	3,5 mL due volte al giorno	10 mL
> 7 - 8 kg	24 mg due volte al giorno	24 mg due volte al giorno	4,0 mL due volte al giorno	10 mL
> 8 - 9 kg	27 mg due volte al giorno	27 mg due volte al giorno	4,5 mL due volte al giorno	10 mL
> 9 - 10 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno	5,0 mL due volte al giorno	10 mL

\* La presente tabella non è da intendersi come comprensiva di ogni possibile peso corporeo di questa popolazione.

\*\*La durata raccomandata del trattamento nei lattanti immunocompromessi (di età compresa tra 0 e 12 mesi) è di **10 giorni**. Per maggiori informazioni, vedere *Popolazioni particolari, Pazienti immunocompromessi*.

Questa raccomandazione posologica non riguarda i lattanti prematuri, cioè quelli con un'età post-concepimento minore di 36 settimane. Sono disponibili dati insufficienti per questi pazienti, nei quali può essere richiesta una dose diversa a causa dell'immaturità delle funzioni fisiologiche.

### *Prevenzione*

#### *Prevenzione post-esposizione*

Per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e per gli adulti: la dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza dopo stretto contatto con un individuo infetto è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per 10 giorni. Il trattamento deve iniziare il prima possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Per i bambini con età pari o superiore a 1 anno: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu 6 mg/mL sospensione orale.

La dose di Tamiflu raccomandata per la prevenzione post- esposizione è:

Peso corporeo	Dose raccomandata per 10 giorni	Pazienti immunocompromessi Dose raccomandata per 10 giorni	Quantità di sospensione orale da prelevare
10 kg - 15 kg	30 mg una volta al giorno	30 mg una volta al giorno	5 mL una volta al giorno
> 15 kg fino a 23 kg	45 mg una volta al giorno	45 mg una volta al giorno	7,5 mL una volta al giorno
> 23 kg fino a 40 kg	60 mg una volta al giorno	60 mg una volta al giorno	10 mL una volta al giorno
> 40 kg	75 mg una volta al giorno	75 mg una volta al giorno	12,5 mL una volta al giorno

I bambini di peso corporeo > 40 kg e che sono in grado di deglutire le capsule possono effettuare la prevenzione con una capsula da 75 mg una volta al giorno per 10 giorni, in alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione orale.

Per i lattanti di età inferiore a 1 anno: la dose raccomandata per la profilassi nei lattanti di età inferiore a 12 mesi nel corso di una pandemia è la metà di quella giornaliera utilizzata per il trattamento. Questa si basa sui dati clinici ottenuti in bambini di età >1 anno e negli adulti che dimostrano come una dose per la profilassi equivalente alla metà di una dose giornaliera utilizzata per il trattamento è clinicamente efficace per la prevenzione dell'influenza (vedere paragrafo 5.2 per la simulazione all'esposizione).

In caso di pandemia, deve essere utilizzato un dosatore orale da 3 mL (graduato in scala da 0,1 mL) per la somministrazione a bambini di età inferiore a 1 anno che devono essere trattati con 1-3 mL di Tamiflu 6 mg/mL sospensione orale. Per dosi superiori deve essere usata la siringa da 10 mL.

Si raccomanda il seguente dosaggio per i lattanti di età inferiore a 1 anno:

**Tabella dei dosaggi di oseltamivir per i lattanti di età inferiore a 1 anno: 3 mg/kg una volta al giorno**

Peso corporeo*	Dose raccomandata per 10 giorni	Pazienti immunocompromessi Dose raccomandata per 10 giorni	Quantità di sospensione orale da prelevare	Dimensione del dosatore da utilizzare
3 kg	9 mg una volta al giorno	9 mg una volta al giorno	1,5 mL una volta al giorno	3 mL
3,5 kg	10,5 mg una volta al giorno	10,5 mg una volta al giorno	1,8 mL una volta al giorno	3 mL
4 kg	12 mg una volta al giorno	12 mg una volta al giorno	2,0 mL una volta al giorno	3 mL
4,5 kg	13,5 mg una volta al giorno	13,5 mg una volta al giorno	2,3 mL una volta al giorno	3 mL
5 kg	15 mg una volta al giorno	15 mg una volta al giorno	2,5 mL una volta al giorno	3 mL
5,5 kg	16,5 mg una volta al giorno	16,5 mg una volta al giorno	2,8 mL una volta al giorno	3 mL
6 kg	18 mg una volta al giorno	18 mg una volta al giorno	3,0 mL una volta al giorno	3 mL
> 6 - 7 kg	21 mg una volta al giorno	21 mg una volta al giorno	3,5 mL una volta al giorno	10 mL
> 7 - 8 kg	24 mg una volta al giorno	24 mg una volta al giorno	4,0 mL una volta al giorno	10 mL
> 8 - 9 kg	27 mg una volta al giorno	27 mg una volta al giorno	4,5 mL una volta al giorno	10 mL
> 9 - 10 kg	30 mg una volta al giorno	30 mg una volta al giorno	5,0 mL una volta al giorno	10 mL

\* La presente tabella non è da intendersi come comprensiva di ogni possibile peso corporeo di questa popolazione.

Questa raccomandazione posologica non riguarda i lattanti prematuri, cioè quelli con un'età post-concepimento minore di 36 settimane. Sono disponibili dati insufficienti per questi pazienti, nei quali può essere richiesta una dose diversa a causa dell'immaturità delle funzioni fisiologiche.

**Prevenzione durante un'epidemia di influenza nella comunità**

La prevenzione durante un'epidemia di influenza non è stata studiata nei bambini al di sotto di 12 anni di età. La dose raccomandata per la prevenzione dell'influenza in adulti e adolescenti durante un'epidemia nella comunità è di 75 mg di oseltamivir una volta al giorno per un massimo di 6 settimane (o un massimo di 12 settimane nei pazienti immunocompromessi).

**Popolazioni particolari**

***Insufficienza epatica***

Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio per i pazienti con disfunzione epatica sia per il trattamento che per la prevenzione. Non sono stati effettuati studi in pazienti pediatrici con alterazioni della funzionalità epatica.

### *Insufficienza renale*

Trattamento dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti e per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) con insufficienza renale moderata o severa. I dosaggi raccomandati sono descritti nella tabella sottostante.

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose raccomandata per il trattamento</b>
> 60 (mL/min)	75 mg due volte al giorno
> 30 - 60 (mL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) due volte al giorno
> 10 - 30 (mL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) una volta al giorno
≤ 10 (mL/min)	Non raccomandato (dati non disponibili)
Pazienti in emodialisi	30 mg dopo ciascuna sessione emodialitica
Pazienti in dialisi peritoneale*	30 mg (sospensione orale o capsule) in dose singola

\*Dati derivanti da studi in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD); quando si utilizza la dialisi peritoneale automatizzata (APD), è possibile una clearance di oseltamivir carbossilato più elevata. Se il nefrologo lo ritiene necessario, la modalità di trattamento può essere cambiata da APD a CAPD.

Prevenzione dell'influenza: la modifica del dosaggio è raccomandata per gli adulti e per gli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) con insufficienza renale moderata o severa come descritto nella tabella sottostante.

<b>Clearance della creatinina</b>	<b>Dose raccomandata per la prevenzione</b>
> 60 (mL/min)	75 mg una volta al giorno
> 30 - 60 (mL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) una volta al giorno
> 10 - 30 (mL/min)	30 mg (sospensione orale o capsule) a giorni alterni
≤ 10 (mL/min)	Non raccomandato (dati non disponibili)
Pazienti in emodialisi	30 mg dopo ogni seconda sessione emodialitica
Pazienti in dialisi peritoneale*	30 mg (sospensione orale o capsule) una volta alla settimana

\*Dati derivanti da studi in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD); quando si utilizza la dialisi peritoneale automatizzata (APD), è possibile una clearance di oseltamivir carbossilato più elevata. Se il nefrologo lo ritiene necessario, la modalità di trattamento può essere cambiata da APD a CAPD.

Non sono disponibili sufficienti dati clinici nei lattanti e nei bambini (di 12 anni di età e più giovani) con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

### *Anziani*

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

### *Pazienti immunocompromessi*

Trattamento: la durata raccomandata della terapia per il trattamento dell'influenza nei pazienti immunocompromessi è di 10 giorni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1). Non sono necessari aggiustamenti della dose.. Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Profilassi stagionale: è stata valutata una più lunga durata della profilassi stagionale fino a 12 settimane in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

### Modo di somministrazione

Per somministrare la dose, nella confezione è incluso un dosatore orale da 3 mL e da 10 mL.

È raccomandabile che la polvere di Tamiflu per sospensione orale sia ricostituita dal farmacista prima di essere dispensata al paziente (vedere paragrafo 6.6).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Oseltamivir è efficace solo contro le malattie causate dal virus dell'influenza. Non c'è dimostrazione dell'efficacia di oseltamivir in malattie causate da agenti diversi dai virus dell'influenza (vedere paragrafo 5.1).

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

E' dimostrato che la suscettibilità dei ceppi di virus influenzale circolante a oseltamivir è altamente variabile (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, i medici prescrittori devono prendere in considerazione le più recenti informazioni disponibili sui quadri di suscettibilità a oseltamivir dei virus circolanti in quel momento in modo da decidere l'uso appropriato di Tamiflu.

##### **Condizione medica severa concomitante**

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

##### **Pazienti immunocompromessi**

Nei pazienti immunocompromessi l'efficacia di oseltamivir, sia per il trattamento che per la profilassi dell'influenza, non è stata definita con certezza (vedere paragrafo 5.1).

##### **Cardiopatie / pneumopatie**

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

##### **Popolazione pediatrica**

Non sono attualmente disponibili dati che permettano una raccomandazione sulla dose per i bambini prematuri (età post-concepimento < 36 settimane).

##### **Insufficienza renale severa**

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adolescenti (da 13 a 17 anni di età) e negli adulti con insufficienza renale severa. Non sono disponibili sufficienti dati clinici nei lattanti e nei bambini (con età pari o superiore a 1 anno) con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

##### **Eventi neuropsichiatrici**

Sono stati segnalati eventi neuropsichiatrici durante il trattamento con Tamiflu nei pazienti con influenza, in particolare nei bambini e adolescenti. Questi eventi si sono verificati anche in pazienti con influenza non trattati con oseltamivir. I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di modificazioni dell'umore e i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere attentamente valutati per ogni paziente (vedere paragrafo 4.8).

##### **Eccipienti**

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), non devono assumere questo medicinale.

Il sorbitolo può causare disturbo gastrointestinale e leggero effetto lassativo.

Questo medicinale contiene sodio benzoato. Sodio benzoato (E211) può aumentare l'ittero in neonati (fino a 4 settimane di età).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

### Probenecid

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

### Amoxicillina

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

### Eliminazione renale

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

### Informazioni aggiuntive

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra oseltamivir, o il suo principale metabolita, quando somministrati contemporaneamente con paracetamolo, acido acetilsalicilico, cimetidina, antiacidi (idrossidi di magnesio e alluminio, e carbonati di calcio), rimantadina o warfarin (in soggetti stabili con warfarin e senza influenza).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Lo stato influenzale è associato a complicazioni per la gravidanza e lo sviluppo fetale, con un rischio di malformazioni congenite maggiori, inclusi difetti cardiaci congeniti. Un'elevata quantità di dati sull'assunzione di oseltamivir da parte di donne in gravidanza, provenienti da report post-marketing e studi osservazionali (più di 1000 esposte nel primo trimestre), non indicano malformazioni, né tossicità feto/neonatale indotte da oseltamivir.

Tuttavia, in uno studio osservazionale, mentre non erano aumentati la maggior parte dei rischi di malformazioni, i risultati per difetti cardiaci congeniti maggiori diagnosticati entro 12 mesi dalla nascita non erano conclusivi. In questo studio, l'incidenza di difetti cardiaci congeniti maggiori conseguenti a somministrazione durante il primo trimestre di gravidanza di oseltamivir era 1,76% (7 neonati su 397 gravidanze) confrontata al 1,01% di donne non esposte al farmaco della popolazione generale (Odds ratio 1.75, 95% Intervallo di Confidenza 0.51 a 5.98, non statisticamente significativo). Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, in quanto lo studio ha una potenza limitata. In aggiunta, tale studio era troppo piccolo per valutare affidabilmente la variabilità individuale di malformazioni maggiori; inoltre donne trattate con oseltamivir e donne non trattate non possono essere ritenute completamente comparabili, in particolare se queste avevano o no, uno stato influenzale.

Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Tamiflu, può essere considerato durante la gravidanza se necessario dopo che siano state valutate le informazioni di sicurezza ed efficacia disponibili (per i dati relativi al beneficio in donne in gravidanza, vedere il paragrafo 5.1 "Trattamento dell'influenza nelle donne in gravidanza"), e la patogenicità del ceppo di virus influenzale circolante.

### Allattamento

Nei ratti femmina che allattano oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno. Sono disponibili informazioni molto limitate riguardo ai bambini allattati al seno da madri che hanno assunto oseltamivir e sull'escrezione di oseltamivir nel latte materno. I pochi dati disponibili hanno dimostrato che oseltamivir e il metabolita attivo sono stati individuati nel latte materno, ma i livelli erano tanto bassi da determinare un dosaggio sub-terapeutico nel lattante. Tenendo conto di queste informazioni, della patogenicità del ceppo circolante di virus influenzale e delle condizioni di base della donna in allattamento, la somministrazione di oseltamivir può essere presa in considerazione, qualora si osservino dei chiari benefici potenziali per le madri in allattamento.

### Fertilità

Sulla base dei dati preclinici non sono stati evidenziati effetti di Tamiflu sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Tamiflu non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a 6049 pazienti adulti/adolescenti e 1473 pazienti in età pediatrica trattati con Tamiflu o placebo per l'influenza, e sui dati relativi a 3990 pazienti adulti/adolescenti e 253 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu o placebo/nessun trattamento per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Inoltre, 245 pazienti immunocompromessi (inclusi 7 adolescenti e 39 bambini) hanno ricevuto Tamiflu per il trattamento dell'influenza e 475 pazienti immunocompromessi (inclusi 18 bambini, di questi 10 trattati con Tamiflu e 8 con placebo) hanno ricevuto Tamiflu o placebo per la profilassi dell'influenza.

Negli adulti/adolescenti le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state nausea e vomito negli studi sul trattamento, e nausea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata segnalata in una singola occasione al primo o al secondo giorno di trattamento e si è risolta spontaneamente entro 1 o 2 giorni. Nei bambini la reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata il vomito. Per la maggior parte dei pazienti la comparsa di queste reazioni avverse non ha determinato la sospensione della terapia con Tamiflu.

Le seguenti reazioni avverse gravi sono state segnalate raramente da quando oseltamivir è stato commercializzato: reazioni anafilattiche e anafilattoidi, patologie epatiche (epatite fulminante, disturbi della funzione epatica e ittero), edema angioneurotico, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica-epidermica, sanguinamento gastrointestinale e disturbi neuropsichiatrici (per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici vedere paragrafo 4.4).

#### Elenco in forma tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Le reazioni avverse sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi dei dati aggregati condotta sugli studi clinici.

#### *Trattamento e prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti:*

In studi di trattamento e di prevenzione negli adulti/adolescenti le reazioni avverse riferite più frequentemente con l'assunzione della dose raccomandata (75 mg due volte al giorno per 5 giorni di trattamento e 75 mg una volta al giorno per un massimo di 6 settimane per la profilassi) sono elencate nella Tabella 1.

Il profilo di sicurezza riferito in soggetti che sono stati trattati con la dose raccomandata di Tamiflu per la profilassi (75 mg una volta al giorno per un massimo di 6 settimane) era qualitativamente simile a

quello osservato negli studi di trattamento, nonostante negli studi di profilassi la dose fosse stata somministrata per un periodo di tempo più lungo.

**Tabella 1 Reazioni avverse negli studi con Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Bronchite, Herpes simplex, Rinofaringite, Infezioni del tratto respiratorio superiore, Sinusite		
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				Trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni di ipersensibilità	Reazioni anafilattiche, Reazioni anafilattoidi
<b>Disturbi psichiatrici</b>				Agitazione, Comportamento anomalo, Ansia, Confusione, Delirio, Vaneggiamento, Allucinazioni, Incubi, Autolesionismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Insomnia	Alterazione del livello di coscienza, Convulsioni	
<b>Patologie dell'occhio</b>				Alterazione della vista
<b>Patologie cardiache</b>			Aritmia	
<b>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</b>		Tosse , Mal di gola, Rinorrea		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Vomito, Dolore addominale (incluso dolore all'addome superiore), Dispepsia		Sanguinamento gastrointestinale, Colite emorragica
<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento degli enzimi epatici	Epatite fulminante, Insufficienza epatica, Epatite

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non Comune	Raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eczema, Dermatite, Rash, Orticaria	Edema angioneurotico, Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Dolore, Capogiro (incluse vertigini), Stanchezza, Piressia, Dolore agli arti		

*Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:*

Un totale di 1473 bambini (inclusi bambini sani di età compresa tra 1-12 anni e bambini asmatici di età compresa tra 6-12 anni) sono stati arruolati in studi clinici con oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza. Di questi, 851 bambini sono stati trattati con oseltamivir sospensione. A un totale di 158 bambini è stata somministrata la dose raccomandata di Tamiflu una volta al giorno in uno studio di profilassi post-esposizione all'interno dei nuclei familiari (n=99), in uno studio stagionale di profilassi della durata di 6 settimane (n=49) e in uno studio stagionale di profilassi della durata di 12 settimane condotto in soggetti immunocompromessi (n=10).

La tabella 2 mostra le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici sulla popolazione pediatrica.

**Tabella 2 Reazioni avverse negli studi con Tamiflu per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini (dosaggio basato su rapporto età/peso corporeo [da 30 mg a 75 mg una volta al giorno]).**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse in base alla frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Otite media		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea		
<b>Patologie dell'occhio</b>		Congiuntivite (inclusi occhi rossi, secrezioni degli occhi e dolore degli occhi)		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Mal di orecchie	Patologie della membrana timpanica	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse, Congestione nasale	Rinorrea		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Vomito	Dolore addominale (incluso dolore all'addome superiore), Dispepsia, Nausea		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Dermatiti (incluse dermatiti allergiche e atopiche)	

#### Descrizione di una selezione di reazioni avverse

##### *Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso*

L'influenza può essere associata a una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, vaneggiamento e comportamento anomalo, in alcuni casi con esito fatale. Questi eventi possono manifestarsi nel contesto di una encefalite o di una encefalopatia ma senza una patologia severa evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e vaneggiamento (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi), che in casi rari hanno comportato autolesionismo o esiti fatali. Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i pazienti pediatrici e adolescenti e spesso hanno avuto un'insorgenza improvvisa e una risoluzione rapida. Non è noto il contributo di Tamiflu alla comparsa di questi eventi. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

##### *Patologie epatobiliari*

Patologie del sistema epatobiliare, compresi epatiti ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

## Altre popolazioni particolari

### *Popolazione pediatrica (lattanti di età inferiore a 1 anno)*

In due studi volti a caratterizzare il profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di sicurezza della terapia a base di oseltamivir in 135 bambini di età inferiore a 1 anno con infezione influenzale, il profilo di sicurezza è risultato simile tra le coorti di età, con vomito, diarrea ed eritema da pannolino quali eventi avversi segnalati con maggiore frequenza (vedere paragrafo 5.2). Per i lattanti di età post-concepimento inferiore a 36 settimane i dati a disposizione non sono sufficienti.

Le informazioni disponibili sulla sicurezza di oseltamivir somministrato per il trattamento dell'influenza nei lattanti di età inferiore a 1 anno, provenienti da studi osservazionali prospettici e retrospettivi (nell'insieme più di 2.400 lattanti di questa fascia di età), da ricerche in database epidemiologici e da segnalazioni post-marketing, suggeriscono che il profilo di sicurezza nei lattanti di età inferiore a 1 anno è comparabile con il profilo di sicurezza stabilito nei bambini di 1 anno di età o più.

### *Pazienti anziani e pazienti con cardiopatia cronica e/o patologia respiratoria cronica*

La popolazione inclusa negli studi di trattamento per l'influenza comprendeva adulti/adolescenti sani e pazienti "a rischio" (pazienti esposti a un maggiore rischio di sviluppare complicanze associate all'influenza, per es. i pazienti anziani e i pazienti con patologie cardiache o respiratorie croniche). In generale, il profilo di sicurezza nei pazienti "a rischio" è risultato qualitativamente simile a quello osservato nei pazienti adulti/adolescenti sani.

### *Pazienti immunocompromessi*

Il trattamento dell'influenza nei pazienti immunocompromessi è stato valutato in due studi nei quali i soggetti sono stati trattati con regimi a dose standard o ad alte dosi (doppia o tripla dose) di Tamiflu (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza di Tamiflu osservato in questi studi è risultato in linea con quello riscontrato nelle precedenti sperimentazioni cliniche, nelle quali Tamiflu è stato somministrato per il trattamento dell'influenza a pazienti non immunocompromessi in tutte le fasce d'età (pazienti sani o "a rischio" [ad esempio, pazienti con comorbidità respiratorie e/o cardiache]). La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza nei bambini immunocompromessi è stato il vomito (28%).

In uno studio di profilassi di 12 settimane, su 475 pazienti immunocompromessi, in cui erano stati arruolati anche 18 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni e superiore, il profilo di sicurezza nei 238 pazienti trattati con oseltamivir era simile a quello precedentemente osservato negli studi clinici per la profilassi con Tamiflu.

### *Bambini con asma bronchiale preesistente*

In generale, il profilo delle reazioni avverse nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello dei bambini sani.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono state raccolte segnalazioni di sovradosaggio con Tamiflu negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio riportati non sono stati segnalati eventi avversi.

Gli eventi avversi segnalati a seguito di sovradosaggio erano simili per natura e distribuzione a quelli osservati a dosi terapeutiche di Tamiflu descritti nel paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati".

Non si conosce un antidoto specifico.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati riportati casi di sovradosaggio più frequentemente nei bambini che negli adulti e negli adolescenti. E' necessario prestare attenzione quando si prepara Tamiflu sospensione orale e quando si somministra Tamiflu ai bambini.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori della neuraminidasi, codice ATC: J05AH02

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

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

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

I valori dell'IC<sub>50</sub> dell'enzima neuraminidasi per oseltamivir sono risultati compresi tra 0,1 nM e 1,3 nM per il virus dell'influenza A isolato clinicamente e pari a 2,6 nM per il virus dell'influenza B. Valori dell'IC<sub>50</sub> più alti per il virus dell'influenza B, fino a una mediana di 8,5 nM, sono stati osservati negli studi pubblicati.

#### Studi clinici

##### *Trattamento dell'infezione influenzale*

L'indicazione è basata su studi clinici condotti su casi di influenza a trasmissione naturale, principalmente infezioni da influenza A.

Oseltamivir è efficace solo contro le malattie causate dal virus dell'influenza. Le analisi statistiche vengono quindi presentate solo in riferimento ai soggetti infettati dal virus dell'influenza. Nell'insieme della popolazione trattata negli studi, che comprende sia i soggetti positivi all'influenza che quelli negativi (Intention to treat, ITT), l'efficacia primaria è risultata ridotta in proporzione al numero di individui negativi all'influenza. Nel complesso della popolazione trattata l'infezione influenzale è stata confermata nel 67 % (intervallo: 46 %-74 %) dei pazienti reclutati. Il 64 % dei pazienti anziani era positivo all'influenza e il 62 % di quelli con malattie cardiache e/o respiratorie croniche era positivo all'influenza. In tutti gli studi di trattamento di fase III i pazienti sono stati reclutati solo durante i periodi in cui l'influenza stava circolando nella comunità locale.

Adulti e adolescenti di 13 anni di età o più: per essere idonei, i pazienti dovevano presentarsi entro 36 ore dall'esordio dei sintomi, con febbre ≥ 37,8 °C associata ad almeno un sintomo respiratorio (tosse, sintomi nasali o mal di gola) e ad almeno un sintomo sistematico (mialgia, brividi/sudorazione, malessere generale, stanchezza o cefalea). Nell'analisi congiunta di tutti gli adulti e adolescenti positivi all'influenza (n=2413) arruolati negli studi di trattamento, oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5

giorni ha ridotto la mediana della durata della malattia influenzale di circa un giorno, da 5,2 giorni (IC al 95 %: 4,9-5,5 giorni) del gruppo con placebo a 4,2 giorni (IC al 95 %: 4,0-4,4 giorni;  $p \leq 0,0001$ ).

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

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

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

***Trattamento dell'influenza nelle donne in gravidanza:*** Non sono stati condotti studi clinici controllati sull'uso di oseltamivir nelle donne in gravidanza, tuttavia evidenze da studi post-marketing e osservazionali retrospettivi mostrano beneficio dell'attuale schema posologico in questa popolazione di pazienti in termini di minore morbilità/mortalità. Risultati ottenuti da analisi farmacocinetiche indicano una bassa esposizione al metabolita attivo, tuttavia non si raccomandano aggiustamenti della dose per le donne in gravidanza in trattamento o profilassi per l'influenza (vedere paragrafo 5.2, Proprietà farmacocinetiche, Popolazioni particolari).

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

È stato completato un secondo studio su 334 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 12 anni, il 53,6 % dei quali positivi all'influenza. Nel gruppo trattato con oseltamivir la durata media della malattia non si è ridotta in modo significativo. In questa popolazione, al 6° giorno (ultimo giorno di trattamento) il volume di espirazione forzata nel primo secondo (FEV<sub>1</sub>) è risultato aumentato del 10,8 % nel gruppo trattato con oseltamivir rispetto al 4,7 % nel gruppo placebo ( $p = 0,0148$ ).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tamiflu in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'influenza (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

L'indicazione nei lattanti di età inferiore a 1 anno è basata sull'estrapolazione di dati di efficacia relativi a bambini di età superiore, mentre la posologia raccomandata si basa sui dati del modello farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2).

***Trattamento dell'infezione da influenza B:*** complessivamente, il 15 % della popolazione positiva all'influenza era infettato da influenza B, con percentuali comprese tra l'1 e il 33 % nei singoli studi. La durata media della malattia nei soggetti con infezione da influenza B non mostrava differenze significative tra i gruppi di trattamento nei singoli studi. Per l'analisi sono stati riuniti i dati di 504 soggetti con infezione da influenza B da tutti gli studi. Rispetto al placebo, oseltamivir ha ridotto di

0,7 giorni (IC al 95 %: 0,1-1,6 giorni;  $p = 0,022$ ) il tempo per l'attenuazione di tutti sintomi e di un giorno (IC al 95 %: 0,4-1,7 giorni;  $p < 0,001$ ) la durata di febbre ( $\geq 37,8$  °C), tosse e congestione nasale.

***Trattamento dell'influenza in pazienti immunocompromessi:*** uno studio randomizzato, in doppio cieco, volto a valutare la sicurezza e a caratterizzare gli effetti di oseltamivir sullo sviluppo di resistenza del virus dell'influenza (analisi primaria) in pazienti immunocompromessi che hanno contratto l'influenza, ha incluso 151 pazienti adulti, 7 adolescenti e 9 bambini valutabili per l'efficacia di oseltamivir (analisi secondaria, non dimensionata). Lo studio ha incluso pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi (SOT), pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), pazienti positivi all'HIV con conta dei linfociti CD4+  $< 500$  cellule/mm<sup>3</sup>, pazienti in trattamento con immunosoppressori sistemici e pazienti con neoplasia maligna hematologica. Entro 96 ore dall'insorgenza dei sintomi, questi soggetti sono stati randomizzati al trattamento per un periodo di 10 giorni. Il regime di trattamento consisteva nella dose standard (75 mg o adeguata in funzione del peso nei bambini) due volte al giorno (73 pazienti adulti, 4 pazienti adolescenti e 4 bambini), o nella dose doppia (150 mg o adeguata in funzione del peso nei bambini) due volte al giorno (78 pazienti adulti, 3 pazienti adolescenti e 5 bambini) di oseltamivir.

Il tempo mediano alla risoluzione dei sintomi (TTRS) negli adulti e negli adolescenti è risultato simile tra il gruppo trattato con la dose standard [103,4 ore (IC al 95% 75,4-122,7)] e quello trattato con la dose doppia [107,2 ore (IC al 95% 63,9-140,0)]. Il TTRS nei bambini era variabile e l'interpretazione è limitata dalla dimensione campionaria ridotta. La percentuale di pazienti adulti con infezioni secondarie nel gruppo trattato con la dose standard e nel gruppo trattato con la dose doppia si è rivelata sovrapponibile (8,2% contro 5,1%). Per quanto riguarda adolescenti e bambini, solo un paziente (un adolescente) nel gruppo trattato con la dose standard ha sviluppato un'infezione secondaria (sinusite batterica).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica e farmacodinamica su bambini gravemente immunocompromessi (di età  $\leq 12$  anni, n = 30) trattati con la dose standard (75 mg o adeguata in funzione del peso due volte al giorno) o la dose tripla (225 mg o adeguata in funzione del peso due volte al giorno) di oseltamivir per un periodo di adattamento della dose di 5-20 giorni a seconda della durata dello shedding virale (durata media del trattamento: 9 giorni). Nessun paziente nel gruppo trattato con la dose standard e 2 pazienti nel gruppo trattato con la dose tripla hanno segnalato infezioni batteriche secondarie (bronchite e sinusite).

#### ***Prevenzione dell'influenza***

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla prevenzione post-esposizione all'interno dei nuclei familiari e in due studi sulla prevenzione stagionale. In tutti questi studi il parametro principale di efficacia era l'incidenza dei casi di influenza confermati in laboratorio. La virulenza delle epidemie di influenza non è prevedibile ed è variabile nell'ambito di una regione e da stagione a stagione, perciò il numero di soggetti da trattare (Number Needed to Treat, NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

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

L'efficacia di oseltamivir nel prevenire l'influenza acquisita naturalmente è stata dimostrata in uno studio di prevenzione post-esposizione all'interno dei nuclei familiari che comprendevano adulti, adolescenti e bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, sia come casi sospetti (caso indice) sia come

soggetti a contatto familiare. Il parametro primario di efficacia per questo studio era l'incidenza di influenza clinica confermata da test di laboratorio nei nuclei familiari. La profilassi con oseltamivir è durata per 10 giorni. Nella popolazione totale si è avuta una riduzione dell'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio nei nuclei familiari dal 20 % (27/136), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 7 % (10/135), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 62,7 %, [IC al 95 %: 26,0-81,2; p = 0,0042]). Nei nuclei familiari dei casi indice con infezione da influenza si è avuta una riduzione dell'incidenza dell'influenza dal 26 % (23/89), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, all' 11 % (9/84), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 58,5 %, [IC al 95 %: 15,6-79,6; p = 0,0114]).

Secondo un'analisi condotta in un sottogruppo di bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, l'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio tra i bambini si è significativamente ridotta dal 19 % (21/111), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 7 % (7/104), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione del 64,4 %, [IC al 95 %: 15,8-85,0; p = 0,0188]). Tra i bambini che, al basale, non stavano già diffondendo il virus, l'incidenza dell'influenza clinica confermata da test di laboratorio si è ridotta dal 21 % (15/70), nel gruppo che non ha ricevuto la prevenzione, al 4 % (2/47), nel gruppo che ha ricevuto la prevenzione (riduzione dell'80,1 %, [IC al 95 %: 22,0-94,9; p = 0,0206]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC al 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC al 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi indice con infezione (ITTII).

*Prevenzione post-esposizione dell'influenza nei lattanti con meno di 1 anno di età durante una pandemia:*

La prevenzione durante un'influenza pandemica non è stata analizzata in studi clinici controllati in bambini da 0 a 12 mesi di età. Vedere il paragrafo 5.2 per i dettagli della simulazione all'esposizione.

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

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

*Profilassi dell'influenza nei pazienti immunocompromessi:* è stato condotto uno studio randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco per la profilassi stagionale dell'influenza in 475 pazienti immunocompromessi (388 pazienti con trapianto d'organo solido [195 con placebo, 193 con oseltamivir], 87 pazienti con trapianto di cellule staminali emopoietiche [43 con placebo, 44 con oseltamivir], nessun paziente con altre condizioni immunosoppressive), inclusi 18 bambini di età compresa tra 1 e 12 anni. L'endpoint primario di questo studio era l'incidenza di influenza clinica confermata in laboratorio come determinato dalla coltura virale e/o dalla crescita di quattro volte del titolo anticorpale contro l'emagglutinina (Haemoagglutinin Inhibition, HAI). L'incidenza di influenza clinica confermata in laboratorio è stata del 2,9 % (7/238) nel braccio con placebo e del 2,1 % (5/237) nel gruppo esposto a oseltamivir (IC al 95 %: 2,3-4,1; p = 0,772).

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

### *Resistenza a oseltamivir*

*Studi clinici:* il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta a oseltamivir è stato esaminato durante studi clinici sponsorizzati da Roche. Lo sviluppo di virus resistente a oseltamivir durante il trattamento è stato registrato con maggiore frequenza nei bambini rispetto a quanto osservato negli adulti, con un’incidenza compresa tra meno dell’1% negli adulti e il 18% nei lattanti di età inferiore a 1 anno. I bambini che sono stati trovati portatori di virus resistente a oseltamivir hanno generalmente diffuso il virus per un periodo superiore rispetto ai soggetti con virus suscettibile. La resistenza a oseltamivir manifestata durante il trattamento non ha tuttavia inciso sulla risposta alla terapia e non ha determinato alcun prolungamento dei sintomi influenzali.

Nei pazienti adulti e adolescenti immunocompromessi trattati con la dose standard o doppia di oseltamivir per un periodo di 10 giorni, è stata osservata un’incidenza globale superiore di resistenza a oseltamivir [14,5% (10/69) nel gruppo trattato con la dose standard e 2,7% (2/74) nel gruppo trattato con la dose doppia] rispetto ai dati ricavati dagli studi condotti su pazienti adulti e adolescenti sani trattati con oseltamivir. La maggior parte dei pazienti adulti che hanno sviluppato resistenza consisteva in soggetti sottoposti a trapianto (8/10 pazienti nel gruppo trattato con la dose standard e 2/2 pazienti nel gruppo trattato con la dose doppia). La maggior parte dei pazienti con virus resistente a oseltamivir aveva contratto l’influenza di tipo A e presentava dispersione del virus prolungata.

L’incidenza della resistenza a oseltamivir osservata nei bambini immunocompromessi (di età  $\leq$  12 anni) trattati con Tamiflu nei due studi e valutati per la resistenza si è attestata al 20,7% (6/29). Dei sei bambini immunocompromessi in cui è stata identificata resistenza a oseltamivir emersa durante il trattamento, 3 pazienti avevano ricevuto la dose standard e 3 la dose elevata (dose doppia o tripla). La maggior parte presentava leucemia linfoblastica acuta e aveva un’età  $\leq$  5 anni.

### **Incidenza della resistenza a oseltamivir negli studi clinici**

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	0,88% (21/2382)	1,13% (27/2396)
Bambini (1-12 anni)	4,11% (71/1726)	4,52% (78/1727)
Lattanti (<1 anno)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

\*Non in tutti gli studi è stata effettuata la genotipizzazione completa.

### Profilassi dell’influenza

Non ci sono evidenze dell’insorgenza di fenomeni di farmacoresistenza associata all’uso di Tamiflu negli studi clinici condotti ad oggi nella prevenzione dell’influenza post-esposizione (7 giorni), post-esposizione all’interno dei nuclei familiari (10 giorni) e stagionale (42 giorni) nei pazienti immunocompetenti. Non è stata osservata resistenza durante lo studio sulla profilassi fino a 12 settimane in pazienti immunocompromessi.

*Dati clinici e di sorveglianza:* le mutazioni spontanee associate a ridotta sensibilità a oseltamivir *in vitro* sono state trovate in isolati virali di influenza A e influenza B da pazienti senza precedente esposizione a oseltamivir. Ceppi resistenti selezionati durante il trattamento con oseltamivir sono stati isolati sia da pazienti immunocompetenti che da pazienti immunocompromessi. I pazienti immunocompromessi e i bambini piccoli sono a più alto rischio di sviluppare ceppi virali resistenti durante il trattamento con oseltamivir.

Si è visto che virus resistenti a oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti a oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali. Dal 2007 sono stati identificati casi isolati di resistenza acquisita naturalmente associata a mutazione H275Y nei ceppi H1N1 stagionali.. La suscettibilità a oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare sia in funzione della stagione che della regione geografica. Nel 2008 H275Y è stata trovata in > 99% degli isolati di virus influenzale H1N1 circolante in Europa. L’influenza H1N1 del 2009 (“influenza suina”) è stata uniformemente suscettibile a oseltamivir con solo sporadici casi di resistenza in relazione sia a regimi terapeutici che profilattici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Informazioni generali

#### *Assorbimento*

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

#### *Distribuzione*

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

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

#### *Biotrasformazione*

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

#### *Eliminazione*

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

### Altre popolazioni particolari

#### Popolazione pediatrica

**Lattanti di età inferiore a 1 anno:** la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza di Tamiflu sono state valutate in due studi non controllati in aperto che hanno incluso bambini di età inferiore a 1 anno infettati dal virus dell'influenza (n=135). La velocità di eliminazione del metabolita attivo, corretta per il peso corporeo, si riduce nei pazienti di età inferiore a 1 anno. L'esposizione al metabolita risulta inoltre maggiormente variabile nei bambini più piccoli. I dati disponibili indicano che nei lattanti di età compresa tra 0 e 12 mesi l'esposizione dopo una dose da 3 mg/kg produce esposizioni al pro-farmaco e al metabolita che si prevede siano efficaci, con un profilo di sicurezza paragonabile a quello osservato nei bambini più grandi e negli adulti con la dose approvata (vedere paragrafi 4.1 e 4.2). Gli eventi avversi segnalati erano in linea con il profilo di sicurezza stabilito per i bambini più grandi.

Non vi sono dati disponibili per i lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza post-esposizione. La prevenzione durante un'epidemia influenzale nella comunità non è stata studiata nei bambini di età inferiore a 12 anni.

*Prevenzione post-esposizione dell'influenza nei lattanti con meno di 1 anno di età durante una pandemia:*

La simulazione al dosaggio di 3 mg/kg una volta al giorno nei bambini con meno di 1 anno di età mostra un'esposizione nello stesso intervallo o superiore rispetto a quella osservata con una dose giornaliera di 75 mg negli adulti. L'esposizione non supera quella per il trattamento dei lattanti di età <1 anno (3 mg/kg due volte al giorno) e si prevede che determini un profilo di sicurezza sovrapponibile (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici di profilassi nei lattanti di età <1 non sono stati effettuati.

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

*Anziani*

Allo stato stazionario l'esposizione al metabolita attivo negli anziani (età compresa tra 65 e 78 anni) è risultata dal 25 al 35 % superiore a quanto riportato negli adulti di età inferiore a 65 anni a cui sono state somministrate dosi simili di oseltamivir. L'emivita osservata negli anziani era simile a quella osservata nei giovani adulti. In base all'esposizione del farmaco e alla tollerabilità, non sono necessarie modifiche del dosaggio nei pazienti anziani, a meno che non vi sia evidenza di insufficienza renale moderata o severa (clearance della creatinina inferiore a 60 mL/min) (vedere paragrafo 4.2).

*Insufficienza renale*

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

*Insufficienza epatica*

Studi *in vitro* hanno stabilito che non è atteso né un aumento significativo dell'esposizione a oseltamivir, né un calo significativo dell'esposizione al metabolita attivo nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

*Donne in gravidanza*

Un'analisi dei dati aggregati di farmacocinetica di popolazione indica che lo schema posologico di Tamiflu riportato nel paragrafo 4.2 Posologia e modalità di somministrazione comporta un'esposizione più bassa (30% come media di tutti i trimestri) al metabolita attivo nelle donne in gravidanza rispetto alle donne non gravide. Tuttavia la più bassa esposizione prevista rimane al di sopra delle concentrazioni inibitorie (valori IC95) e a un livello terapeutico per una gamma di ceppi di virus influenzale. Inoltre, studi osservazionali mostrano un beneficio dell'attuale regime posologico in questa popolazione di pazienti. Pertanto, nelle donne in gravidanza non si raccomandano aggiustamenti della dose nel trattamento o nella profilassi dell'influenza (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento).

*Pazienti immunocompromessi*

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici (di età < 18 anni) immunocompromessi con oseltamivir (come descritto nel paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) determina una maggiore esposizione prevista (dal 5% circa fino al 50%) al metabolita attivo rispetto a quanto osservato nei pazienti non immunocompromessi con clearance della creatinina comparabile. Dato l'ampio margine di sicurezza del metabolita attivo, nei pazienti immunocompromessi non sono necessari aggiustamenti della dose. Tuttavia, nei pazienti immunocompromessi con insufficienza renale, le dosi devono essere aggiustate come indicato al paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Le analisi di farmacocinetica e farmacodinamica relative a due studi su pazienti immunocompromessi hanno indicato l'assenza di ulteriori benefici significativi con esposizioni più elevate di quelle ottenute dopo la somministrazione della dose standard.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Studi di teratogenicità sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1.500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1.500 mg/kg/die non ha evidenziato reazioni avverse su nessuno dei due sessi. In studi pre- e post-natali nel ratto è stato osservato un prolungamento della durata del parto alla dose di 1.500 mg/kg/die: il margine di sicurezza tra l'esposizione umana e la più alta dose priva di effetto (500 mg/kg/die) nel ratto è di 480 volte per oseltamivir e 44 volte per il metabolita attivo. Nel ratto e nel coniglio l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

Nel ratto femmina che allatta oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno. Dati limitati indicano che oseltamivir e il metabolita attivo sono escreti nel latte materno umano. L'estrapolazione dai dati animali porta a una stima di 0,01 mg/die e 0,3 mg/die rispettivamente per i due composti.

La possibilità di una sensibilizzazione cutanea a oseltamivir è stata osservata nel test di "massimizzazione" condotto sulle cavie. Circa il 50 % degli animali trattati con il principio attivo non formulato mostrava eritema dopo stimolazione degli animali indotti. Nei conigli è stata notata un'irritazione oculare reversibile.

Mentre singoli dosaggi orali molto elevati del sale fosfato di oseltamivir, fino al più alto livello di dose testato (1310 mg/kg), non avevano comportato reazioni avverse nei ratti adulti, gli stessi livelli di dose provocavano tossicità nei giovani ratti di 7 giorni di età, inclusa la morte. Queste reazioni sono state osservate a dosaggi di 657 mg/kg e superiori. A dosaggi di 500 mg/kg non sono state osservate reazioni avverse, anche nel caso del trattamento cronico (500 mg/kg/die somministrati da 7 a 21 giorni dopo il parto).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

Dopo la ricostituzione, conservare a temperatura inferiore a 25°C per 10 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato da 100 mL (con tappo a vite di polipropilene con chiusura di sicurezza a prova di bambino, parte esterna: polietilene; parte interna: polipropilene; rivestimento: polietilene) con 13 g di polvere per sospensione orale, un adattatore in plastica (polietilene a bassa densità), un dosatore orale in plastica da 3 mL (graduazione da 0,1 mL) e un dosatore orale da 10 mL (graduazione da 0,5 mL) (corpo e stantuffo: polipropilene; anello di guarnizione a base di silicone) e un bicchiere graduato in plastica (polipropilene).

Confezione da un flacone.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

Dopo la ricostituzione con 55 mL di acqua, il volume utilizzabile della sospensione orale consente di ricavare un totale di 10 dosi da 30 mg di oseltamivir.

### Preparazione della sospensione orale

1. Picchiettare gentilmente il flacone chiuso diverse volte per disperdere la polvere.
2. Misurare 55 mL di acqua riempiendo il bicchiere graduato fino al livello indicato (il bicchiere graduato è incluso nella confezione).
3. Aggiungere tutti i 55 mL di acqua nel flacone, richiudere il flacone e agitare bene il flacone chiuso per 15 secondi.
4. Rimuovere il tappo e inserire l'adattatore nel collo del flacone.
5. Chiudere saldamente il flacone con il tappo (sopra l'adattatore del flacone). Questo assicurerà che l'adattatore sia inserito nel flacone nella posizione corretta.

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

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/02/222/005

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 28 novembre 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 22 maggio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI O REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSURs)**

I requisiti definiti per la presentazione dei PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, par. (7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

- Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in occasione del lancio di Tamiflu 6 mg/mL polvere per sospensione orale tutti i medici che possono prescrivere o utilizzare Tamiflu ricevano una comunicazione destinata agli operatori sanitari (*Direct Healthcare Professional Communication letter, DHPC*), il cui testo è allegato alla relazione di valutazione CHMP. Il titolare deve concordare il piano di comunicazione per la DHPC con l'Autorità Nazionale Competente negli Stati membri in cui la lettera sarà distribuita.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Imballaggio esterno****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 30 mg capsule rigide  
oseltamivir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 30 mg di oseltamivir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

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

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

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

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

EU/1/02/222/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tamiflu 30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****Blister****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 30 mg capsule  
oseltamivir

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

Roche Registration GmbH.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Imballaggio esterno****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 45 mg capsule rigide  
oseltamivir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 45 mg di oseltamivir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

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

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

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

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

EU/1/02/222/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tamiflu 45 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****Blister****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 45 mg capsule  
oseltamivir

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

Roche Registration GmbH.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Imballaggio esterno****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 75 mg capsule rigide  
oseltamivir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ciascuna capsula rigida contiene oseltamivir fosfato equivalente a 75 mg di oseltamivir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

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

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

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

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

EU/1/02/222/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tamiflu 75 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****Blister****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 75 mg capsule  
oseltamivir

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

Roche Registration GmbH.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Imballaggio esterno****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 6 mg/mL polvere per sospensione orale  
oseltamivir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 flacone contiene 390 mg di oseltamivir. Il volume finale del flacone dopo ricostituzione è 65 mL.  
Ciascun mL di sospensione contiene 6 mg di oseltamivir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene sorbitolo.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flacone  
Contiene anche 1 adattatore del flacone in plastica, 1 bicchiere graduato in plastica (55 mL), 1 dosatore orale in plastica da 3 mL e 1 dosatore orale in plastica da 10 mL.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso orale dopo ricostituzione.  
Agitare bene il flacone prima dell'uso.  
Attenzione: dosatore graduato in millilitri (mL).

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Polvere: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Dopo ricostituzione, conservare a temperatura inferiore a 25°C per 10 giorni.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/02/222/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tamiflu

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

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

**Etichetta del flacone**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Tamiflu 6 mg/mL polvere per sospensione orale  
oseltamivir

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso orale dopo ricostituzione  
Agitare bene il flacone prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Il volume della sospensione ricostituita è 65 mL  
1 mL contiene 6 mg di oseltamivir

**6. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Polvere: conservare a temperatura non superiore a 30°C  
Sospensione orale: conservare a temperatura inferiore a 25°C per 10 giorni

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Tamiflu 30 mg capsule rigide oseltamivir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

- 1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve**
- 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu**
- 3. Come prendere Tamiflu**
- 4. Possibili effetti indesiderati**
- 5. Come conservare Tamiflu**
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### 1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve

- Tamiflu è usato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti (inclusi neonati a termine) per il **trattamento dell'influenza**. Può essere utilizzato quando avverte sintomi influenzali e il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- Tamiflu può essere inoltre prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti di età superiore a 1 anno, caso per caso, per **prevenire l'influenza**, per esempio se è stato a contatto con qualcuno che ha l'influenza.
- Tamiflu può essere prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti (inclusi neonati a termine) come **trattamento preventivo** in circostanze eccezionali, per esempio se vi è un'epidemia globale di influenza (*pandemia* influenzale) e il vaccino influenzale stagionale non riesce a garantire una protezione sufficiente.

Tamiflu contiene *oseltamivir*, che appartiene a un gruppo di farmaci chiamati *inibitori della neuraminidasi*. Questi farmaci prevengono la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e così contribuiscono ad alleviare o prevenire i sintomi dell'infezione causata dal virus dell'influenza.

L'influenza è un'infezione causata da un virus. I sintomi dell'influenza spesso comprendono febbre improvvisa (superiore a 37,8°C), tosse, naso che cola o chiuso, mal di testa, dolori muscolari ed estrema stanchezza. Questi sintomi possono essere causati anche da altre infezioni. La vera infezione da influenza compare solamente durante le epidemie annuali quando il virus dell'influenza si diffonde nella comunità locale. Fuori dal periodo epidemico, i sintomi simil-influenziali sono causati generalmente da un differente tipo di malattia.

## **2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu**

### **Non prenda Tamiflu**

- se è **allergico (ipersensibile)** a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu elencati nel paragrafo 6.

**Consulti il medico** se questo è il suo caso. **Non prenda Tamiflu.**

### **Avvertenze e precauzioni**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico prescrittore sappia

- se lei è **allergico ad altri medicinali**
- se lei è **affetto da qualche malattia renale**. In questo caso può essere necessario un aggiustamento della dose
- se ha una **grave condizione di salute**, che può richiedere un ricovero immediato
- se il **sistema immunitario** non funziona
- se ha **malattie cardiache o malattie respiratorie** croniche.

Durante il trattamento con Tamiflu, **informi immediatamente il medico**

- se ha notato cambiamenti nel comportamento e nell'umore (eventi neuropsichiatrici), specialmente nei bambini e negli adolescenti. Questi possono essere i sintomi di effetti indesiderati rari ma gravi.

### **Tamiflu non è un vaccino antinfluenzale**

Tamiflu non è un vaccino: tratta l'infezione o previene la diffusione del virus influenzale. Un vaccino fornisce anticorpi contro il virus. Tamiflu non altera l'efficacia di un vaccino antinfluenzale, e il medico può prescriverli entrambi.

### **Altri medicinali e Tamiflu**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

I seguenti medicinali sono particolarmente importanti:

- clorpropamide (usato per trattare il diabete)
- metrotressato (usato per trattare ad esempio l'artrite reumatoide)
- fenilbutazone (usato per trattare il dolore e l'infiammazione)
- probenecid (usato per trattare la gotta).

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se è incinta, se pensa di esserlo o se sta cercando di rimanere incinta, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

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

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tamiflu non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **Tamiflu contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Tamiflu**

Prenda questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda Tamiflu appena possibile, idealmente entro due giorni dall'inizio dei sintomi influenzali.

### Dosi raccomandate

**Per il trattamento dell'influenza**, prenda due dosi al giorno. Solitamente è pratico prendere una dose al mattino e una alla sera. **È importante che completi l'intero ciclo di 5 giorni**, anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio.

Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento proseguirà per 10 giorni.

**Per la prevenzione dell'influenza o dopo il contatto con una persona infetta**, prenda una dose al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

In situazioni particolari, quali l'influenza diffusa o per i pazienti con un sistema immunitario debole, il trattamento continuerà per un massimo di 6 o 12 settimane.

**La dose raccomandata dipende dal peso corporeo del paziente.** Deve usare la quantità di capsule o sospensione orale prescritta dal medico.

#### Adulti e adolescenti a partire da 13 anni

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
Più di 40 kg	75 mg** due volte al giorno	75 mg** due volte al giorno	75 mg** una volta al giorno

\*Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*75 mg possono essere formati da una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg.

#### Bambini da 1 a 12 anni

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
10 - 15 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno	30 mg una volta al giorno
Più di 15 kg e fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno	45 mg due volte al giorno	45 mg una volta al giorno
Più di 23 kg e fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno	60 mg due volte al giorno	60 mg una volta al giorno
Più di 40 kg	75 mg** due volte al giorno	75 mg** due volte al giorno	75 mg** una volta al giorno

\*Nei bambini con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*75 mg possono essere formati da una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg.

#### Lattanti di età inferiore a 1 anno (0 - 12 mesi)

La somministrazione di Tamiflu a lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza in caso di pandemia influenzale deve essere basata sul giudizio del medico dopo aver considerato il rapporto tra il beneficio potenziale e i rischi potenziali per il bambino.

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
da 3 kg a 10+kg	3 mg per kg di peso corporeo** due volte al giorno	3 mg per kg di peso corporeo** due volte al giorno	3 mg per kg di peso corporeo** una volta al giorno

\*Nei lattanti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*mg per kg = mg per ogni chilogrammo di peso corporeo del bambino. Per esempio:  
se un bambino di 6 mesi pesa 8 kg la dose è  
 $8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg per kg} = 24 \text{ mg}$

#### Modo di somministrazione

Ingoiare le capsule intere con acqua. Non rompere o masticare le capsule.

Tamiflu può essere preso con o senza cibo, anche se l'assunzione con il cibo può ridurre l'eventualità di sentirsi o stare male (nausea o vomito).

**Le persone che hanno difficoltà a ingoiare le capsule** possono utilizzare la preparazione liquida, *Tamiflu sospensione orale*. Se ha bisogno di Tamiflu sospensione orale ma non è disponibile in farmacia, è possibile preparare la soluzione di Tamiflu a partire dalle capsule. **Per le istruzioni, vedere la pagina *Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio*.**

#### Se prende più Tamiflu di quanto deve

Interrompa l'assunzione di Tamiflu e consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio le persone non hanno segnalato alcun effetto indesiderato. Quando sono stati segnalati gli effetti indesiderati, questi erano simili a quelli osservati con dosi normali come indicato nel paragrafo 4.

Sono stati segnalati più frequentemente casi di sovradosaggio quando Tamiflu è stato somministrato ai bambini rispetto agli adulti e agli adolescenti. Presti attenzione quando prepara la soluzione di Tamiflu per i bambini e quando somministra Tamiflu capsule o Tamiflu sospensione ai bambini.

#### Se dimentica di prendere Tamiflu

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

#### Se interrompe il trattamento con Tamiflu

Non vi sono effetti indesiderati quando la somministrazione di Tamiflu viene interrotta. Se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza. Completate sempre la terapia che le ha prescritto il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Molti degli effetti indesiderati elencati di seguito possono essere causati anche dall'influenza.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati segnalati raramente da quando oseltamivir è stato immesso sul mercato:

- Reazioni anafilattiche o anafilattoidi: gravi reazioni allergiche con gonfiore del viso e della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, abbassamento della pressione sanguigna e difficoltà respiratorie;
- Disturbi del fegato (epatite fulminante, disordini della funzionalità epatica e ittero): ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, cambiamento del colore delle feci, cambiamenti nel comportamento;

- Edema angioneurotico: improvvisa comparsa di grave gonfiore della pelle soprattutto intorno alla testa e al collo, inclusi gli occhi e la lingua, con difficoltà respiratorie
- Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica: reazione allergica complicata, che può portare a morte, che si manifesta con una grave infiammazione della pelle e delle mucose interne inizialmente accompagnata da febbre, mal di gola, sensazione di fatica, eruzioni cutanee e conseguenti vesciche, desquamazione della pelle con ampie aree di distacco dermo-epidermico, possibili difficoltà respiratorie e bassa pressione sanguigna;
- Sanguinamento gastrointestinale: prolungato sanguinamento dall'intestino crasso o espulsione di sangue dalla bocca;
- Disturbi neuro-psichiatrici, come descritto di seguito.

**Se nota uno di questi sintomi, chieda immediatamente aiuto al medico.**

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati (molto comuni e comuni) con Tamiflu sono sensazione di malessere o malessere (nausea, vomito), mal di stomaco, disturbi allo stomaco, mal di testa e dolore. Questi effetti indesiderati compaiono per la maggior parte dopo la prima dose del farmaco e generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento. La frequenza di questi effetti è ridotta se il farmaco è assunto col cibo.

**Effetti rari ma gravi: consultare immediatamente un medico**

*(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)*

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi rari che comprendono

- convulsioni e vaneggiamento compreso alterato livello di coscienza
- confusione, comportamento anomalo
- delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi

Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i bambini e adolescenti e spesso si sono manifestati improvvisamente e si sono risolti rapidamente. Pochi casi sono degenerati in autolesionismo (istinto a farsi del male) che in alcuni casi ha portato a morte. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

- I pazienti, in particolare bambini e adolescenti, devono essere attentamente monitorati per i cambiamenti comportamentali sopra descritti.

**Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, in particolare nei pazienti più giovani, si rivolga immediatamente a un medico.**

**Adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età**

**Effetti indesiderati molto comuni:**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- Mal di testa
- Nausea.

**Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 10)*

- Bronchite
- Herpes labiale
- Tosse
- Capogiri
- Febbre
- Dolore
- Dolore agli arti
- Naso che cola
- Disturbi del sonno
- Mal di gola
- Mal di stomaco
- Affaticamento
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Infezioni del tratto respiratorio superiore (infiammazione del naso, della gola e delle cavità nasali)

- Disturbi allo stomaco
- Vomito.

### **Effetti indesiderati non comuni**

*(Possono interessare fino a 1 persona su 100)*

- Reazioni allergiche
- Livello alterato di coscienza
- Convulsioni
- Anormalità del ritmo cardiaco
- Anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave
- Reazioni cutanee (infiammazione della pelle, rash rosso e pruriginoso, desquamazione della pelle).

### **Effetti indesiderati rari:**

*(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)*

- Trombocitopenia (bassa conta piastrinica)
- Disturbi visivi.

## **Bambini di età compresa tra 1 e 12 anni**

### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- Tosse
- Congestione nasale
- Vomito.

### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 10)*

- Congiuntivite (occhi rossi e secrezione o dolore agli occhi)
- Infiammazione dell'orecchio e altri disturbi all'orecchio
- Mal di testa
- Nausea
- Naso che cola
- Mal di stomaco
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Disturbi di stomaco.

### **Effetti indesiderati non comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 100)*

- Infiammazione della pelle
- Disturbi del timpano.

## **Lattanti di età inferiore a 1 anno**

Gli effetti indesiderati segnalati nei lattanti da 0 a 12 mesi di età sono per lo più simili agli effetti indesiderati segnalati per i bambini più grandi (1 anno e più). Sono stati inoltre segnalati diarrea ed eritema da pannolino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Inoltre,

- **se lei o il bambino si ammala spesso, o**
- **se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste**

**informi il medico appena possibile.**

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di

segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Tamiflu

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Tamiflu

- Il principio attivo è:  
Ciascuna capsula rigida contiene l'equivalente di 30 mg di oseltamivir fosfato.
- Gli eccipienti sono:  
contenuto della capsula: amido pregelatinizzato, talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato (vedere sezione 2 "Tamiflu contiene sodio")  
involturco della capsula: gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio diossido (E171)  
inchiostro della stampa: gommalacca (E904), titanio diossido (E171) e FD e C Blu 2 (indigotina E132).

### Descrizione dell'aspetto di Tamiflu e contenuto della confezione

La capsula rigida da 30 mg è composta da un corpo opaco di colore giallo chiaro con la scritta "ROCHE" e da un cappuccio opaco di colore giallo chiaro con la scritta "30 mg". Le scritte sono in blu.

Le capsule rigide da 30 mg di Tamiflu sono disponibili in blister in confezioni da 10.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Produttore

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

**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

**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, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
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

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

**Ireland, Malta**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

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

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

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

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

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

---

## **Informazioni per l'utilizzatore**

**Per le persone che hanno difficoltà a ingoiare le capsule**, compresi i bambini molto piccoli, è disponibile la preparazione liquida, *Tamiflu sospensione orale*.

Se ha bisogno della preparazione liquida, ma non è disponibile, può utilizzare una sospensione orale preparata in farmacia a partire dalle capsule di Tamiflu (vedere *Informazioni rivolte al personale sanitario*). La preparazione liquida della farmacia è l'opzione da preferire.

Se anche la formulazione preparata in farmacia non è disponibile, può preparare Tamiflu in forma liquida a casa a partire da queste capsule.

La dose è la stessa per il trattamento e la prevenzione dell'influenza. La differenza è nella frequenza della somministrazione.

### **Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio**

- **Se ha a disposizione le capsule corrette**, per il dosaggio necessario (una dose da 30 mg o da 60 mg), apra la capsula e mescoli il suo contenuto con un cucchiaino da tè (o meno) di un idoneo alimento zuccherato. Questa procedura è solitamente adatta per i bambini di età superiore a 1 anno. **Vedere la parte superiore delle istruzioni.**
- **Se ha necessità di una dose inferiore**, la preparazione di Tamiflu in forma liquida a partire dalle capsule, richiede ulteriori fasi. Questa procedura è adatta ai bambini più piccoli e ai neonati, che necessitano solitamente di una dose di Tamiflu inferiore ai 30 mg . **Vedere la parte inferiore delle istruzioni.**

### **Bambini da 1 a 12 anni**

**Per preparare una dose da 30 mg o 60 mg,  
avrà bisogno di:**

- Una o due capsule di Tamiflu da 30 mg
- Forbici affilate
- Una piccola scodella
- Cucchiaino da tè (5 mL)
- Acqua
- Un alimento dolce per nascondere il sapore amaro della polvere.

Ad esempio: cioccolato o sciroppo di ciliegia e guarnizioni per dessert, come caramello o salsa caramellata. Oppure può preparare dell'acqua zuccherata mescolando un cucchiaino da tè (5 mL) di acqua con tre quarti (3/4) di un cucchiaino da tè di zucchero.

## Fase 1: Controllare che la dose sia corretta

Per determinare la quantità corretta di medicinale da usare, cerchi il peso del paziente nella colonna di sinistra della tabella.

Cerchi nella colonna di destra il numero di capsule da somministrare al paziente per ogni dose. La quantità è la stessa sia per il trattamento che per la prevenzione dell'influenza.

Dose da 30 mg	
Dose da 60 mg	 

Deve usare le capsule da 30 mg solo per le dosi da 30 mg e 60 mg. Non cerchi di preparare una dose da 45 mg o da 75 mg utilizzando il contenuto delle capsule da 30 mg. Usi invece le capsule del dosaggio appropriato.

Peso	Dose di Tamiflu	Numero di capsule da 30 mg
Fino a 15 kg	30 mg	1 capsula
Più di 15 kg e fino a 23 kg	45 mg	<b>Non usi le capsule da 30 mg</b>
Più di 23 kg e fino a 40 kg	60 mg	2 capsule

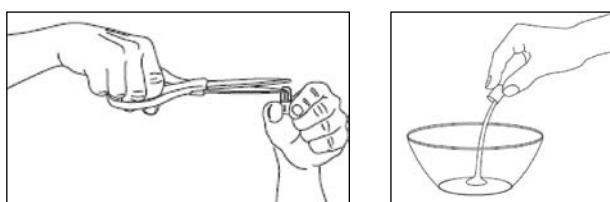
## Fase 2: Versare tutta la polvere in una scodella

Tenere la **capsula da 30 mg** in verticale sopra una scodella e tagliare con attenzione l'estremità arrotondata con le forbici.

Versare tutta la polvere nella scodella.

Aprire una seconda capsula per una dose da 60 mg. Versare tutta la polvere nella scodella.

Prestare attenzione con la polvere, perché può irritare la pelle e gli occhi.

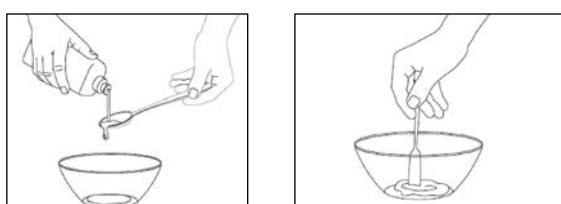


## Fase 3: Addolcire la polvere e somministrarla al paziente

Aggiungere una piccola quantità - non più di un cucchiaino da tè (5 mL) - di alimento zuccherato alla polvere nella scodella.

Questo nasconde il sapore amaro della polvere di Tamiflu.

Mescolare bene la miscela.



**Somministri** immediatamente al paziente **tutto il contenuto** della scodella.

**Se rimane una parte della miscela** nella scodella, risciacqui la scodella con una piccola quantità d'acqua e dia tutto il contenuto da bere al paziente.

Ripetere questa procedura ogni volta che deve somministrare il farmaco.

### Bambini di età inferiore a 1 anno

**Per preparare una singola dose più piccola, avrà bisogno di:**

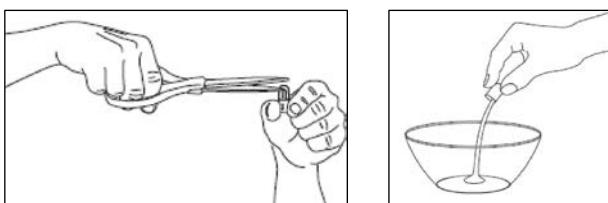
- Una capsula di Tamiflu da 30 mg
- Forbici affilate
- Due piccole scodelle (utilizzi una coppia di scodelle diversa per ogni bambino)
- Un grande dosatore orale per dosare l'acqua – un contenitore di capacità da 5 o 10 mL
- Un piccolo dosatore orale che consenta la misurazione di 0,1 mL, per dare la dose
- Cucchiaiino da tè (5 mL)
- Acqua
- Alimenti dolci per nascondere il sapore amaro di Tamiflu.

Ad esempio: cioccolato o sciroppo di ciliegia e guarnizioni per dessert, come caramello o salsa caramellata.

Oppure può preparare dell'acqua zuccherata mescolando un cucchiaino da tè (5 mL) di acqua con tre quarti (3/4) di un cucchiaino da tè di zucchero.

### Fase 1: Versare tutta la polvere in una scodella

Tenere una **capsula da 30 mg** in verticale sopra una delle scodelle e tagliare con attenzione l'estremità arrotondata con le forbici. Prestare attenzione alla polvere: può irritare la pelle e gli occhi. Versare tutta la polvere nella scodella, qualunque sia la dose che sta preparando. La quantità è la stessa se state curando o prevenendo l'influenza.

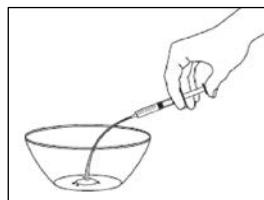


### Fase 2: Aggiungere l'acqua per diluire il medicinale

Usi il dosatore più grande per prelevare **5 mL di acqua**.

Aggiungere l'acqua alla polvere nella scodella.

Mescolare il composto con un cucchiaino da tè (5 mL) per circa 2 minuti.



Non si preoccupi se non si scioglie tutta la polvere. La polvere che non si scioglie è costituita solo da eccipienti.

### Fase 3: Scegliere la quantità corretta in base al peso del bambino

Cerchi il peso sul lato sinistro della tabella.

La colonna a destra della tabella mostra la quantità di sospensione liquida che dovrà essere aspirata con una siringa orale.

#### Lattanti di età inferiore a 1 anno (inclusi neonati a termine)

Peso del bambino (il più simile)	Quantità di sospensione liquida prelevare
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 o più	5,0 mL

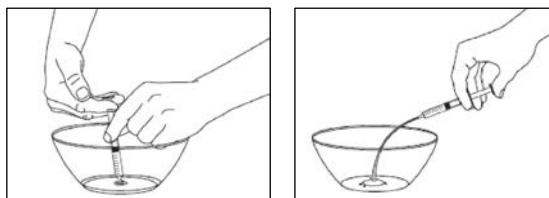
### Fase 4: Prelevare la sospensione liquida

Si accerti di avere il dosatore (siringa orale) della giusta misura.

Prelevi la quantità corretta di sospensione liquida dalla prima scodella.

Aspiri verso l'alto facendo attenzione a non includere bolle d'aria.

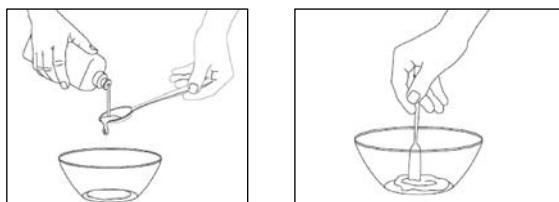
Versi delicatamente la dose corretta nella seconda scodella.



## Fase 5: Addolcire e somministrarla al bambino

Aggiunga una piccola quantità - non più di un cucchiaiino da tè - dell'alimento zuccherato nella seconda scodella.

Questo nasconde il sapore amaro della sospensione di Tamiflu.  
Mescoli bene l'alimento zuccherato e Tamiflu in forma liquida.



**Dia** immediatamente al bambino **l'intero contenuto** della seconda scodella (alimento zuccherato con la miscela liquida di Tamiflu).

**Se rimangono residui nella seconda scodella,** risciacqui la scodella con una piccola quantità d'acqua e dia da bere al bambino tutto il contenuto. Per i bambini che non sono in grado di bere dalla scodella, utilizzare un cucchiaino o biberon per somministrare al bambino la rimanente miscela liquida.

Dia al bambino qualcosa da bere.

**Elimini il liquido inutilizzato rimasto nella prima scodella.**

Ripeta questa operazione ogni volta che deve somministrare il farmaco.

---

## **Informazioni rivolte esclusivamente al personale sanitario**

### **Pazienti che non sono in grado di ingerire le capsule:**

Tamiflu per sospensione orale (6 mg/mL) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori. Nel caso in cui Tamiflu polvere per sospensione orale non sia disponibile, il farmacista può preparare una sospensione (6 mg/mL) a partire dalle capsule di Tamiflu. Se anche la sospensione preparata in farmacia non è disponibile, i pazienti possono utilizzare le capsule per preparare la sospensione a casa.

**Dosatori orali** (siringhe orali) di appropriato volume e graduati devono essere forniti sia per la somministrazione della sospensione preparata in farmacia e per le procedure relative alla preparazione a casa. In entrambi i casi la formulazione preferita, sui dosatori deve essere marcato preferibilmente il volume corretto. Per la preparazione a domicilio devono essere forniti dosatori separati per prelevare il corretto volume di acqua e per misurare la miscela di Tamiflu e acqua. Per misurare 5,0 mL di acqua devono essere utilizzati dosatori da 5 mL o da 10 mL.

La dimensione appropriata del dosatore per aspirare il corretto volume della sospensione di Tamiflu (6 mg/mL) sono mostrate di seguito.

### **Lattanti di età inferiore a 1 anno (inclusi neonati a termine):**

<b>Dose di Tamiflu</b>	<b>Quantità di sospensione Tamiflu</b>	<b>Dimensione del dosatore da utilizzare (con gradazione da 0,1 mL)</b>
9 mg	1,5 mL	2,0 mL (o 3,0 mL)
10 mg	1,7 mL	2,0 mL (o 3,0 mL)
11,25 mg	1,9 mL	2,0 mL (o 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 (o 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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Tamiflu 45 mg capsule rigide oseltamivir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

- 1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve**
- 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu**
- 3. Come prendere Tamiflu**
- 4. Possibili effetti indesiderati**
- 5. Come conservare Tamiflu**
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve**

- Tamiflu è usato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti (inclusi neonati a termine) per il **trattamento dell'influenza**. Può essere utilizzato quando avverte sintomi influenzali e il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- Tamiflu può essere inoltre prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti di età superiore a 1 anno, caso per caso, per **prevenire l'influenza**, per esempio se è stato a contatto con qualcuno che ha l'influenza.
- Tamiflu può essere prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti (inclusi neonati a termine) come **trattamento preventivo** in circostanze eccezionali, per esempio se vi è un'epidemia globale di influenza (pandemia influenzale) e il vaccino influenzale stagionale non riesce a garantire una protezione sufficiente.

Tamiflu contiene *oseltamivir*, che appartiene a un gruppo di farmaci chiamati *inibitori della neuraminidasi*. Questi farmaci prevengono la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e così contribuiscono ad alleviare o prevenire i sintomi dell'infezione causata dal virus dell'influenza.

L'influenza è un'infezione causata da un virus. I sintomi dell'influenza spesso comprendono febbre improvvisa (superiore a 37,8°C), tosse, naso che cola o chiuso, mal di testa, dolori muscolari ed estrema stanchezza. Questi sintomi possono essere causati anche da altre infezioni. La vera infezione da influenza compare solamente durante le epidemie annuali quando il virus dell'influenza si diffonde nella comunità locale. Fuori dal periodo epidemico, i sintomi simil-influenziali sono causati generalmente da un differente tipo di malattia.

## **2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu**

### **Non prenda Tamiflu**

- **se è allergico (*ipersensibile*) a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu elencati al paragrafo 6.**

**Consulti il medico** se questo è il suo caso. **Non prenda Tamiflu.**

### **Avvertenze e precauzioni:**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico prescrittore sappia

- **se lei è allergico ad altri medicinali**
- **se lei è affetto da qualche malattia renale.** In questo caso può essere necessario un aggiustamento della dose
- **se ha una grave condizione di salute,** che può richiedere un ricovero immediato
- **se il sistema immunitario** non funziona
- **se ha malattie cardiache o malattie respiratorie** croniche.

Durante il trattamento con Tamiflu, **informi immediatamente il medico**

- se ha notato cambiamenti nel comportamento e nell'umore (eventi *neuropsichiatrici*), specialmente nei bambini e negli adolescenti. Questi possono essere i sintomi di effetti indesiderati rari ma gravi.

### **Tamiflu non è un vaccino antinfluenzale**

Tamiflu non è un vaccino: tratta l'infezione, o previene la diffusione del virus influenzale. Un vaccino fornisce anticorpi contro il virus. Tamiflu non altera l'efficacia di un vaccino antinfluenzale e il medico può prescriverli entrambi.

### **Altri medicinali e Tamiflu**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. I seguenti medicinali sono particolarmente importanti:

- clorpropamide (usato per trattare il diabete)
- metrotressato (usato per trattare ad esempio l'artrite reumatoide)
- fenilbutazone (usato per trattare il dolore e l'infiammazione)
- probenecid (usato per trattare la gotta)

### **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se è incinta, se pensa di esserlo o se sta cercando di rimanere incinta, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

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

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tamiflu non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **Tamiflu contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere Tamiflu**

Prenda questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda Tamiflu appena possibile, idealmente entro due giorni dall'inizio dei sintomi influenzali.

#### **Dosi raccomandate**

**Per il trattamento dell'influenza**, prenda due dosi al giorno. Solitamente è pratico prendere una dose al mattino e una alla sera. **È importante che completi l'intero ciclo di 5 giorni**, anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio.

Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento proseguirà per 10 giorni.

**Per la prevenzione dell'influenza o dopo il contatto con una persona infetta**, prenda una dose al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

In situazioni particolari, quali l'influenza diffusa o per i pazienti con un sistema immunitario debole, il trattamento continuerà per un massimo di 6 o 12 settimane.

**La dose raccomandata dipende dal peso corporeo del paziente.** Deve usare la quantità di capsule o o sospensione orale prescritta dal medico.

#### **Adulti e adolescenti a partire da 13 anni**

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
Più di 40 kg	75 mg** due volte al giorno	75 mg** due volte al giorno	75 mg** una volta al giorno

\*Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*75 mg possono essere formati da una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg.

#### **Bambini da 1 a 12 anni**

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
10 - 15 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno	30 mg una volta al giorno
Più di 15 kg e fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno	45 mg due volte al giorno	45 mg una volta al giorno
Più di 23 kg e fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno	60 mg due volte al giorno	60 mg una volta al giorno
Più di 40 kg	75 mg** due volte al giorno	75 mg** due volte al giorno	75 mg** una volta al giorno

\*Nei bambini con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*75 mg possono essere formati da una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg.

#### **Lattanti di età inferiore a 1 anno (0 - 12 mesi)**

La somministrazione di Tamiflu a lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza in caso di pandemia influenzale deve essere basata sul giudizio del medico dopo aver considerato il rapporto tra il beneficio potenziale e i rischi potenziali per il bambino.

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
3 kg – 10+ kg	3 mg per kg di peso corporeo** due volte al giorno	3 mg per kg di peso corporeo** due volte al giorno	3 mg per kg** una volta al giorno

\*Nei lattanti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*mg per kg = mg per ogni chilogrammo di peso corporeo del bambino. Per esempio:

Se un bambino di 6 mesi pesa 8 kg, la dose è

8 kg x 3 mg per kg = 24 mg

### Modo di somministrazione

Ingoiare le capsule intere con acqua. Non rompere o masticare le capsule.

Tamiflu può essere preso con o senza cibo, anche se l'assunzione con il cibo può ridurre l'eventualità di sentirsi o stare male (nausea o vomito).

**Le persone che hanno difficoltà a ingoiare le capsule** possono utilizzare la preparazione liquida, *Tamiflu sospensione orale*. Se ha bisogno di Tamiflu sospensione orale ma non è disponibile in farmacia, è possibile preparare la soluzione di Tamiflu a partire dalle capsule. **Per le istruzioni, vedere *Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio***, a fine pagina.

### Se prende più Tamiflu di quanto deve

Interrompa l'assunzione di Tamiflu e consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio le persone non hanno segnalato alcun effetto indesiderato. Quando sono stati segnalati gli effetti indesiderati, questi erano simili a quelli osservati con dosi normali come indicato nel paragrafo 4.

Sono stati segnalati più frequentemente casi di sovradosaggio quando Tamiflu è stato somministrato ai bambini rispetto agli adulti e agli adolescenti. Presti attenzione quando prepara la soluzione di Tamiflu per i bambini e quando somministra Tamiflu capsule o Tamiflu sospensione ai bambini.

### Se dimentica di prendere Tamiflu

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

### Se interrompe il trattamento con Tamiflu

Non vi sono effetti indesiderati quando la somministrazione di Tamiflu viene interrotta. Tuttavia, se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza. Completi sempre la terapia che le ha prescritto il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Molti degli effetti indesiderati elencati di seguito possono essere causati anche dall'influenza.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati segnalati raramente da quando oseltamivir è stato immesso sul mercato:

- Reazioni anafilattiche o anafilattoidi: gravi reazioni allergiche con gonfiore del viso e della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, abbassamento della pressione sanguigna e difficoltà respiratorie;
- Disturbi del fegato (epatite fulminante, disordini della funzionalità epatica e ittero): ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, cambiamento del colore delle feci, cambiamenti nel comportamento;
- Edema angioneurotico: improvvisa comparsa di grave gonfiore della pelle soprattutto intorno alla testa e al collo, inclusi gli occhi e la lingua, con difficoltà respiratorie;
- Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica: reazione allergica complicata, che può portare alla morte, che si manifesta con una grave infiammazione della pelle e delle mucose interne inizialmente accompagnata da febbre, mal di gola, sensazione di fatica, eruzioni cutanee e conseguenti vesciche, desquamazione della pelle con ampie aree di distacco dermo-epidermico, possibili difficoltà respiratorie e bassa pressione sanguigna;
- Sanguinamento gastrointestinale: prolungato sanguinamento dall'intestino crasso o espulsione di sangue dalla bocca;
- Disturbi neuro-psichiatrici, come descritto di seguito.

**Se nota uno di questi sintomi, chieda immediatamente aiuto al medico.**

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati (molto comuni e comuni) con Tamiflu sono sensazione di malessere o malessere (nausea, vomito), mal di stomaco, disturbi allo stomaco, mal di testa e dolore. Questi effetti indesiderati compaiono per la maggior parte dopo la prima dose del farmaco e generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento. La frequenza di questi effetti è ridotta se il farmaco è assunto col cibo.

#### **Effetti rari ma gravi: consultare immediatamente un medico**

*(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)*

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi rari che comprendono

- convulsioni e vaneggiamento compreso alterato livello di coscienza
- confusione, comportamento anomalo
- delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi

Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i bambini e gli adolescenti e spesso si sono manifestati improvvisamente e si sono risolti rapidamente. Pochi casi sono degenerati in autolesionismo (istinto a farsi del male), che in alcuni casi ha portato alla morte. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

- I pazienti, in particolare bambini e adolescenti, devono essere attentamente monitorati per i cambiamenti comportamentali sopra descritti.

**Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, in particolare nei pazienti più giovani, si rivolga immediatamente al medico.**

#### **Adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età**

##### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- Mal di testa
- Nausea.

### **Effetti indesiderati comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Bronchite
- Herpes labiale
- Tosse
- Capogiri
- Febbre
- Dolore
- Dolore agli arti
- Naso che cola
- Disturbi del sonno
- Mal di gola
- Mal di stomaco
- Affaticamento
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Infezioni del tratto respiratorio superiore (infiammazione del naso, della gola e delle cavità nasali)
- Disturbi di stomaco
- Vomito.

### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Reazioni allergiche
- Livello alterato di coscienza
- Convulsioni
- Anormalità del ritmo cardiaco
- Anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave
- Reazioni cutanee (infiammazione della pelle, rush rosso e pruriginoso, desquamazione della pelle).

### **Effetti indesiderati rari**

(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Trombocitopenia (bassa conta piastrinica)
- Disturbi visivi.

## **Bambini di età compresa tra 1 e 12 anni**

### **Effetti indesiderati molto comuni**

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- Tosse
- Congestione nasale
- Vomito.

### **Effetti indesiderati comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Congiuntivite (occhi rossi e secrezione o dolore agli occhi)
- Infiammazione dell'orecchio e altri disturbi all'orecchio
- Mal di testa
- Nausea
- Naso che cola
- Mal di stomaco
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Disturbi allo stomaco.

### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione della pelle
- Disturbi del timpano.

#### **Lattanti di età inferiore a 1 anno**

Gli effetti indesiderati segnalati nei bambini da 0 a 12 mesi di età sono per lo più simili agli effetti indesiderati segnalati per i bambini più grandi (1 anno e più). Sono stati inoltre segnalati diarrea ed eritema da pannolino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Inoltre,

- se lei o il bambino si ammala spesso, o
- se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste informi il medico appena possibile.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Tamiflu**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Tamiflu**

- Il principio attivo è:  
Ciascuna capsula rigida contiene l'equivalente di 45 mg di oseltamivir fosfato.
- Gli eccipienti sono:  
contenuto della capsula: amido pregelatinizzato, talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato (vedere sezione 2 "Tamiflu contiene sodio")  
invólucro della capsula: gelatina, ossido di ferro nero (E172) e titanio diossido (E171)  
inchiostro della stampa: gommalacca (E904), titanio diossido (E171) e FD e C Blu 2 (indigotina E132).

#### **Descrizione dell'aspetto di Tamiflu e contenuto della confezione**

La capsula rigida da 45 mg è composta da un corpo opaco di colore grigio con la scritta "ROCHE" e da un cappuccio opaco di colore grigio con la scritta "45 mg". Le scritte sono in blu.

Le capsule rigide da 45 mg di Tamiflu sono disponibili in blister in confezioni da 10.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444  
**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, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
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, Malta**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/I-Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

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

**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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

---

## **Informazioni per l'utilizzatore**

**Per le persone che hanno difficoltà a ingoiare le capsule**, compresi i bambini molto piccoli, è disponibile la preparazione liquida, *Tamiflu sospensione orale*.

Se ha bisogno della preparazione liquida, ma non è disponibile, può utilizzare una sospensione orale preparata in farmacia a partire dalle capsule di Tamiflu (vedere *Informazioni rivolte al personale sanitario*). La preparazione liquida della farmacia è l'opzione da preferire.

Se anche la formulazione preparata in farmacia non è disponibile, può preparare Tamiflu in forma liquida a casa a partire da queste capsule.

La dose è la stessa per il trattamento e la prevenzione dell'influenza. La differenza è sulla frequenza della somministrazione.

### **Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio**

- **Se ha a disposizione le capsule corrette** per il dosaggio necessario (una dose da 45 mg), apra la capsula e mescoli il suo contenuto con un cucchiaino da tè (o meno) di un idoneo alimento zuccherato. Questa procedura è solitamente adatta per i bambini di età superiore a 1 anno. **Vedere la parte superiore delle istruzioni.**
- **Se ha necessità di una dose inferiore**, la preparazione di Tamiflu in forma liquida a partire dalle capsule, richiede ulteriori fasi. Questa procedura è adatta ai bambini più piccoli, di peso inferiore e ai neonati, che necessitano solitamente di una dose di Tamiflu inferiore ai 45 mg. **Vedere la parte inferiore delle istruzioni.**

### **Bambini da 1 a 12 anni**

#### **Per preparare una dose da 45 mg, avrà bisogno di:**

- Una capsula di Tamiflu da 45 mg
- Forbici affilate
- Una piccola scodella
- Cucchiaino da tè (5 mL)
- Acqua
- Un alimento dolce per nascondere il sapore amaro della polvere.

Ad esempio: cioccolato o sciropello di ciliegia e guarnizioni per dessert, come caramello o salsa caramellata. Oppure può preparare dell'acqua zuccherata mescolando un cucchiaino da tè (5 mL) di acqua con tre quarti (3/4) di un cucchiaino da tè di zucchero.

## Fase 1: Controllare che la dose sia corretta

Per determinare la quantità corretta di medicinale da usare, cerchi il peso del paziente nella colonna di sinistra della tabella.

Cerchi nella colonna di destra il numero di capsule da somministrare al paziente per ogni dose. La quantità è la stessa sia per il trattamento che per la prevenzione dell'influenza.

Dose da 45 mg	
---------------	---

Deve usare le capsule da 45 mg solo per le dosi da 45 mg. Non cerchi di preparare una dose da 30 mg, da 60 mg o da 75 mg utilizzando il contenuto delle capsule da 45 mg. Usi invece le capsule del dosaggio appropriato.

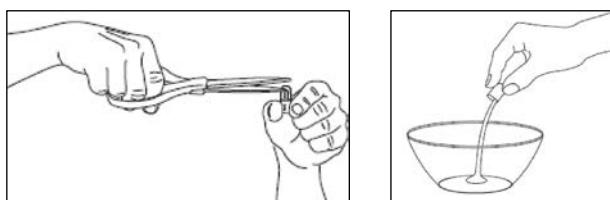
Peso	Dose di Tamiflu	Numero di capsule da 45 mg
Fino a 15 kg	30 mg	<b>Non usi le capsule da 45 mg</b>
Più di 15 kg e fino a 23 kg	45 mg	1 capsula
Più di 23 kg e fino a 40 kg	60 mg	<b>Non usi le capsule da 45 mg</b>

## Fase 2: Versare tutta la polvere in una scodella

Tenere la **capsula da 45 mg** in verticale sopra una scodella e tagliare con attenzione l'estremità arrotondata con le forbici.

Versare tutta la polvere nella scodella.

Prestare attenzione con la polvere, perché può irritare la pelle e gli occhi.

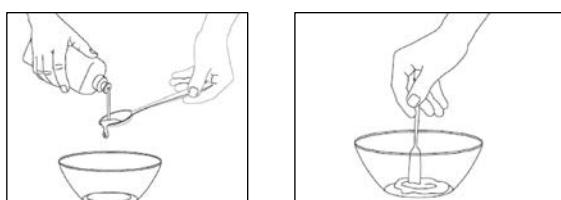


## Fase 3: Addolcire la polvere e somministrarla al paziente

Aggiungere una piccola quantità- non più di un cucchiaino da tè (5 mL) - di alimento zuccherato alla polvere nella scodella.

Questo nasconde il sapore amaro della polvere di Tamiflu.

Mescolare bene la miscela.



**Somministri immediatamente al paziente tutto il contenuto della scodella.**

**Se rimane una parte della miscela** nella scodella, risciacqui la scodella con una piccola quantità d'acqua e dia tutto il contenuto da bere al paziente.

Ripetere questa procedura ogni volta che deve somministrare il farmaco.

## Bambini di età inferiore a 1 anno

**Per preparare una singola dose più piccola, avrà bisogno di:**

- Una capsula di Tamiflu da 45 mg

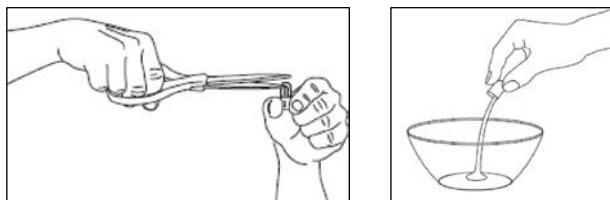
- Forbici affilate
- Due piccole scodelle (utilizzi una coppia di scodelle diversa per ogni bambino)
- Un grande dosatore orale per dosare l'acqua – un contenitore di capacità da 5 o 10 mL
- Un piccolo dosatore orale che consenta la misurazione da 0,1 mL, per dare la dose (siringa orale).
- Cucchiaino da tè (da 5 mL)
- Acqua
- Un alimento dolce per nascondere il sapore amaro di Tamiflu.  
Ad esempio: cioccolato o sciroppo di ciliegia e guarnizioni per dessert, come caramello o salsa caramellata.
- Oppure può preparare dell'acqua zuccherata mescolando un cucchiaino da tè (5 mL) di acqua con tre quarti (3/4) di un cucchiaino da tè di zucchero.

### Fase 1: Versare tutta la polvere in una scodella

Tenere una **capsula da 45 mg** in verticale sopra una delle scodelle e tagliare con attenzione l'estremità arrotondata con le forbici. Prestare attenzione con la polvere: può irritare la pelle e gli occhi.

Versare tutta la polvere nella scodella, qualunque sia la dose che sta preparando.

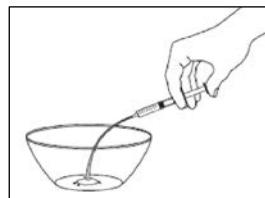
La quantità è la stessa se state curando o prevenendo l'influenza.



### Fase 2: Aggiungere l'acqua per diluire il medicinale

Usi il dosatore più grande per prelevare **7,5 mL di acqua**.

Aggiungere l'acqua alla polvere nella scodella.



Mescolare il composto con un cucchiaino da tè (5 mL) per circa 2 minuti.



Non si preoccupi se non si scioglie tutta la polvere. La polvere che non si scioglie è costituita solo da eccipienti.

### Fase 3: Scegliere la quantità corretta in base al peso del bambino

Cerchi il peso sul lato sinistro della tabella.

La colonna a destra della tabella mostra la quantità di sospensione liquida che dovrà essere prelevata con una siringa orale.

#### Lattanti di età inferiore a 1 anno (inclusi neonati a termine)

Peso del bambino (il più simile)	Quantità di sospensione liquida prelevare
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 o più	5,0 mL

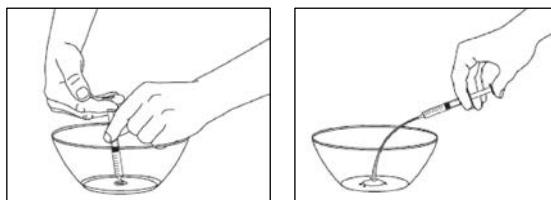
### Fase 4: Prelevare la sospensione liquida

Si accerti di avere il dosatore (siringa orale) della giusta misura.

Prelevi la quantità corretta di sospensione liquida dalla prima scodella.

Aspiri verso l'alto facendo attenzione a non includere bolle d'aria.

Versi delicatamente la dose corretta nella seconda scodella.



## Fase 5: Addolcire e somministrarla al bambino

Aggiunga una piccola quantità – non più di un cucchiaino da tè - dell'alimento zuccherato nella seconda scodella.

Questo nasconde il sapore amaro della sospensione di Tamiflu.  
Mescoli bene l'alimento zuccherato e Tamiflu in forma liquida.



**Dia** immediatamente al bambino **l'intero contenuto** della seconda scodella (la miscela liquida di Tamiflu con l'alimento zuccherato aggiunto).

**Se rimangono residui nella seconda scodella**, risciacqui la scodella con una piccola quantità d'acqua e dia da bere al bambino tutto il contenuto. Per i bambini che non sono in grado di bere dalla scodella, utilizzare un cucchiaino o biberon per somministrare al bambino la rimanente miscela liquida.

Dia al bambino qualcosa da bere.

**Elimini il liquido inutilizzato rimasto nella prima scodella.**

Ripeta questa operazione ogni volta che deve somministrare il farmaco.

## **Informazioni rivolte esclusivamente al personale sanitario**

### **Pazienti che non sono in grado di ingoiare le capsule:**

Tamiflu per sospensione orale (6 mg/mL) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori. Nel caso in cui Tamiflu polvere per sospensione orale non sia disponibile, il farmacista può preparare una sospensione (6 mg/mL) a partire dalle capsule di Tamiflu. Se anche la sospensione preparata in farmacia non è disponibile, i pazienti possono utilizzare le capsule per preparare la sospensione a casa.

**Dosatori orali** (siringhe orali) di appropriato volume e graduati devono essere forniti sia per la somministrazione della sospensione preparata in farmacia che per le procedure relative alla preparazione a casa. In entrambi i casi, sui dosatori deve essere marcato preferibilmente il volume corretto. Per la preparazione a domicilio devono essere forniti dosatori separati per prelevare il corretto volume di acqua e per misurare la miscela di Tamiflu e acqua. Per misurare 5,0 mL di acqua devono essere utilizzati dosatori da 5 mL o da 10 mL.

La dimensione appropriata del dosatore per aspirare il corretto volume della sospensione di Tamiflu (6 mg/mL) sono mostrate di seguito.

### **Lattanti di età inferiore a 1 anno (inclusi neonati a termine):**

<b>Dose di Tamiflu</b>	<b>Quantità di sospensione Tamiflu</b>	<b>Dimensione del dosatore da utilizzare (con gradazione da 0,1 mL)</b>
9 mg	1,5 mL	2,0 mL (o 3,0 mL)
10 mg	1,7 mL	2,0 mL (o 3,0 mL)
11,25 mg	1,9 mL	2,0 mL (o 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 (o 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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Tamiflu 75 mg capsule rigide oseltamivir

#### Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

- 1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve**
- 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu**
- 3. Come prendere Tamiflu**
- 4. Possibili effetti indesiderati**
- 5. Come conservare Tamiflu**
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### 1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve

- Tamiflu è usato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti (inclusi neonati a termine) per il trattamento dell'influenza. Può essere utilizzato quando avverte sintomi influenzali e il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- Tamiflu può essere inoltre prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti di età superiore a 1 anno, caso per caso, per prevenire l'influenza, per esempio se è stato a contatto con qualcuno che ha l'influenza.
- Tamiflu può essere prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti (inclusi neonati a termine) come trattamento preventivo in circostanze eccezionali, per esempio quando vi è un'epidemia globale di influenza (pandemia influenzale) e quando il vaccino influenzale stagionale non riesce a garantire una protezione sufficiente.

Tamiflu contiene *oseltamivir*, che appartiene a un gruppo di farmaci chiamati *inibitori della neuraminidasi*. Questi farmaci prevengono la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e così contribuiscono ad alleviare o prevenire i sintomi dell'infezione causata dal virus dell'influenza.

L'influenza è un'infezione causata da un virus. I sintomi dell'influenza spesso comprendono febbre improvvisa (superiore a 37,8°C), tosse, naso che cola o chiuso, mal di testa, dolori muscolari ed estrema stanchezza. Questi sintomi possono essere causati anche da altre infezioni. La vera infezione da influenza compare solamente durante le epidemie annuali quando il virus dell'influenza si diffonde nella comunità locale. Fuori dal periodo epidemico, i sintomi simil-influenziali sono causati generalmente da un differente tipo di malattia.

#### 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu

##### Non prenda Tamiflu:

- se è allergico (ipersensibile) a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu elencati al paragrafo 6.

Consulti il medico se questo è il suo caso. Non prenda Tamiflu.

## **Avvertenze e precauzioni**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico prescrittore sappia

- se lei è allergico ad altri medicinali
- se lei è affetto da qualche malattia renale. In questo caso può essere necessario un aggiustamento della dose
- se ha una grave condizione di salute, che può richiedere un ricovero immediato
- se il sistema immunitario non funziona
- se ha malattie cardiache o malattie respiratorie croniche.

Durante il trattamento con Tamiflu, **informi immediatamente il medico**

- se ha notato cambiamenti nel comportamento e nell'umore (eventi neuropsichiatrici), specialmente nei bambini e negli adolescenti. Questi possono essere i sintomi di effetti indesiderati rari ma gravi.

## **Tamiflu non è un vaccino antinfluenzale**

Tamiflu non è un vaccino: tratta l'infezione, o previene la diffusione del virus influenzale. Un vaccino fornisce anticorpi contro il virus. Tamiflu non altera l'efficacia di un vaccino antinfluenzale, e il medico può prescriverli entrambi.

## **Altri medicinali e Tamiflu**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. I seguenti medicinali sono particolarmente importanti:

- clorpropamide (usato per trattare il diabete)
- metrotressato (usato per trattare ad esempio l'artrite reumatoide)
- fenilbutazone (usato per trattare il dolore e l'infiammazione)
- probenecid (usato per trattare la gotta)

## **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se è incinta, se pensa di esserlo o se sta cercando di rimanere incinta, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

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

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tamiflu non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **Tamiflu contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Tamiflu**

Prenda questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda Tamiflu appena possibile, idealmente entro due giorni dall'inizio dei sintomi influenzali.

## Dosi raccomandate

**Per il trattamento dell'influenza**, prenda due dosi al giorno. Solitamente è pratico prendere una dose al mattino e una alla sera. **È importante che completi l'intero ciclo di 5 giorni**, anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio.

Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento proseguirà per 10 giorni.

**Per la prevenzione dell'influenza o dopo il contatto con una persona infetta**, prenda una dose al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

In situazioni particolari, quali l'influenza diffusa o per i pazienti con un sistema immunitario debole, il trattamento continuerà per un massimo di 6 o 12 settimane.

**La dose raccomandata dipende dal peso corporeo del paziente.** Deve usare la quantità di capsule o sospensione orale prescritta dal medico.

### Adulti e adolescenti a partire da 13 anni

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
Più di 40 kg	75 mg** due volte al giorno	75 mg** due volte al giorno	75 mg** una volta al giorno

\*Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*75 mg possono essere formati da una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg.

### Bambini da 1 a 12 anni

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
10 kg - 15 kg	30 mg due volte al giorno	30 mg due volte al giorno	30 mg una volta al giorno
Più di 15 kg e fino a 23 kg	45 mg due volte al giorno	45 mg due volte al giorno	45 mg una volta al giorno
Più di 23 kg e fino a 40 kg	60 mg due volte al giorno	60 mg due volte al giorno	60 mg una volta al giorno
Più di 40 kg	75 mg** due volte al giorno	75 mg** due volte al giorno	75 mg** una volta al giorno

\*Nei bambini con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*75 mg possono essere formati da una capsula da 30 mg più una capsula da 45 mg.

### Lattanti di età inferiore a 1 anno (0 - 12 mesi)

La somministrazione di Tamiflu a lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza in caso di pandemia influenzale deve essere basata sul giudizio del medico dopo aver considerato il rapporto tra il beneficio potenziale e i rischi potenziali per il bambino.

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
3 kg- 10+ kg	3 mg per kg di peso corporeo** due volte al giorno	3 mg per kg di peso corporeo** due volte al giorno	3 mg per kg** una volta al giorno

\*Nei lattanti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*mg/kg = mg per ogni chilogrammo di peso corporeo del bambino. Per esempio:

se un bambino di 6 mesi pesa 8 kg la dose è:

$$8 \text{ kg} \times 3 \text{ mg per kg} = 24 \text{ mg}$$

### Modo di somministrazione

Ingoiare le capsule intere con acqua. Non rompere o masticare le capsule.

Tamiflu può essere preso con o senza cibo, anche se l'assunzione con il cibo può ridurre l'eventualità di sentirsi o stare male (nausea o vomito).

**Le persone che fanno fatica a ingoiare le capsule**, possono utilizzare la preparazione liquida, *Tamiflu sospensione orale*. Se ha bisogno di Tamiflu sospensione orale ma non è disponibile in farmacia, è possibile preparare Tamiflu in forma liquida a partire dalle capsule. **Per le istruzioni, vedere la pagina *Preparazione di Tamiflu in forma liquida a domicilio*.**

### Se prende più Tamiflu di quanto deve

Interrompa l'assunzione di Tamiflu e consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio le persone non hanno segnalato alcun effetto indesiderato. Quando sono stati segnalati gli effetti indesiderati, questi erano simili a quelli osservati con dosi normali come indicato nel paragrafo 4.

Sono stati segnalati più frequentemente casi di sovradosaggio quando Tamiflu è stato somministrato ai bambini rispetto agli adulti e agli adolescenti. Presti attenzione quando prepara la soluzione di Tamiflu per i bambini e quando somministra Tamiflu capsule o Tamiflu in sospensione ai bambini.

### Se dimentica di prendere Tamiflu

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula.

### Se interrompe il trattamento con Tamiflu

Non vi sono effetti indesiderati quando la somministrazione di Tamiflu viene interrotta. Tuttavia, se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza. Completati sempre la terapia che le ha prescritto il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Molti degli effetti indesiderati elencati di seguito possono essere causati anche dall'influenza.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati segnalati raramente da quando oseltamivir è stato immesso sul mercato:

- Reazioni anafilattiche o anafilattoidi: gravi reazioni allergiche con gonfiore del viso e della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, abbassamento della pressione sanguigna e difficoltà respiratorie;
- Disturbi del fegato (epatite fulminante, disordini della funzionalità epatica e ittero): ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, cambiamento del colore delle feci, cambiamenti nel comportamento;
- Edema angioneurotico: improvvisa comparsa di grave gonfiore della pelle soprattutto intorno alla testa e al collo, inclusi gli occhi e la lingua, con difficoltà respiratorie;
- Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica: reazione allergica complicata, che può portare alla morte, che si manifesta con una grave infiammazione della pelle e delle mucose interne inizialmente accompagnata da febbre, mal di gola, sensazione di fatica, eruzioni cutanee e conseguenti vesciche, desquamazione della pelle con ampie aree di distacco dermo-epidermico, possibili difficoltà respiratorie e bassa pressione sanguigna;
- Sanguinamento gastrointestinale: prolungato sanguinamento dall'intestino crasso o espulsione di sangue dalla bocca;
- Disturbi neuro-psichiatrici, come descritto di seguito.

**Se nota uno dei seguenti sintomi, chieda immediatamente aiuto al medico.**

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati (molto comuni e comuni) con Tamiflu sono sensazione di malessere o malessere (nausea, vomito), mal di stomaco, disturbi allo stomaco, mal di testa e dolore. Questi effetti indesiderati compaiono per la maggior parte dopo la prima dose del farmaco e generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento. La frequenza di questi effetti è ridotta se il farmaco è assunto col cibo.

#### **Effetti rari ma gravi: consultare immediatamente un medico**

*(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)*

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi rari che comprendono

- convulsioni e vaneggiamento compreso alterato livello di coscienza
- confusione, comportamento anomalo
- delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi

Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i pazienti pediatrici e adolescenti e spesso si sono manifestati improvvisamente e si sono risolti rapidamente. Pochi casi sono degenerati in autolesionismo (istinto a farsi del male) che in alcuni casi ha portato alla morte. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

- I pazienti, in particolare bambini e adolescenti, devono essere attentamente monitorati per i cambiamenti comportamentali sopra descritti.

**Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, in particolare nei pazienti più giovani, si rivolga immediatamente al medico.**

#### **Adulti e adolescenti a partire da 13 anni**

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- Mal di testa
- Nausea.

#### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 10)*

- Bronchite
- Herpes labiale
- Tosse

- Capogiri
- Febbre
- Dolore
- Dolore agli arti
- Naso che cola
- Disturbi del sonno
- Mal di gola
- Mal di stomaco
- Affaticamento
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Infezioni del tratto respiratorio superiore (infiammazione del naso, della gola e delle cavità nasali)
- Disturbi allo stomaco
- Vomito.

#### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Reazioni allergiche
- Livello alterato di coscienza
- Convulsioni
- Anormalità del ritmo cardiaco
- Anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave
- Reazioni cutanee (infiammazione della pelle, rash rosso e pruriginoso, desquamazione della pelle).

#### **Effetti indesiderati rari**

(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Trombocitopenia (bassa conta piastrinica)
- Disturbi visivi.

### **Bambini di età compresa tra 1 e 12 anni**

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- Tosse
- Congestione nasale
- Vomito.

#### **Effetti indesiderati comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Congiuntivite (occhi rossi e secrezione o dolore agli occhi)
- Infiammazione dell'orecchio e altri disturbi all'orecchio
- Mal di testa
- Nausea
- Naso che cola
- Mal di stomaco
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Disturbi allo stomaco.

#### **Effetti indesiderati non comuni**

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione della pelle
- Disturbi del timpano.

### **Lattanti di età inferiore a 1 anno**

Gli effetti indesiderati segnalati nei bambini da 0 a 12 mesi di età sono per lo più simili agli effetti indesiderati segnalati per i bambini più grandi (1 anno e più). Sono stati inoltre segnalati diarrea ed eritema da pannolino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Inoltre,

- se lei o il bambino si ammala spesso, o
- se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste informi il medico appena possibile.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Tamiflu**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Tamiflu**

- Il principio attivo è:  
Ciascuna capsula rigida contiene l'equivalente di 75 mg di oseltamivir fosfato.
- Gli eccipienti sono:  
contenuto della capsula: amido pregelatinizzato, talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato (vedere sezione 2 "Tamiflu contiene sodio")  
invólucro della capsula: gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e titanio diossido (E171)  
inchiostro della stampa: gommalacca (E904), titanio diossido (E171) e FD e C Blu 2 (indigotina E132).

### **Descrizione dell'aspetto di Tamiflu e contenuto della confezione**

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

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

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**Produttore:**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

**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, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
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, Malta**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

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

**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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

---

## **Informazioni per l'utilizzatore**

**Per le persone che hanno difficoltà a ingoiare le capsule**, compresi i bambini molto piccoli, è disponibile la preparazione liquida, *Tamiflu sospensione orale*.

Se ha bisogno della preparazione liquida, ma non è disponibile, può essere utilizzata una sospensione orale preparata in farmacia a partire da Tamiflu capsule (vedere *Informazioni rivolte al personale sanitario*). La preparazione liquida della farmacia è l'opzione da preferire.

Se anche la formulazione preparata in farmacia non è disponibile, può preparare Tamiflu in forma liquida a casa a partire dalle capsule.

La dose è la stessa per il trattamento e la prevenzione dell'influenza. La differenza è nella frequenza di somministrazione.

### **Preparazione Tamiflu in forma liquida a domicilio**

- **Se ha a disposizione le giuste capsule** per il dosaggio necessario (una dose da 75 mg), apra la capsula e mescoli il suo contenuto con un cucchiaino da tè (o meno) di un idoneo alimento zuccherato. Questa procedura è solitamente adatta ai bambini con età superiore a 1 anno.  
**Vedere la parte superiore delle istruzioni.**
- **Se ha necessità di una dose inferiore**, la preparazione di Tamiflu in forma liquida a partire dalle capsule, richiede ulteriori passaggi. Questa procedura è adatta ai bambini più piccoli e ai neonati, che necessitano solitamente di una dose di Tamiflu inferiore ai 30 mg. **Vedere la parte inferiore delle istruzioni.**

### **Adulti e adolescenti a partire da 13 anni e bambini con peso pari o superiore a 40 kg**

#### **Per preparare una dose da 75 mg, avrà bisogno di:**

- Una capsula di Tamiflu da 75 mg
- Forbici affilate
- Una piccola scodella
- Cucchiaino da tè (5 mL)
- Acqua
- Un alimento dolce per nascondere il sapore amaro della polvere.

Ad esempio: cioccolato o sciroppo di ciliegia e guarnizioni per dessert, come caramello o salsa caramellata. Oppure può preparare dell'acqua zuccherata mescolando un cucchiaino da tè (5 mL) di acqua con tre quarti (3/4) di un cucchiaino da tè di zucchero.

## Fase 1: Controllare che la dose sia corretta

Per determinare la quantità corretta di medicinale da usare, trovi il peso del paziente nella colonna di sinistra della tabella.

Cerchi nella colonna di destra il numero di capsule da somministrare al paziente per una singola dose. La quantità è la stessa sia per il trattamento che per la prevenzione dell'influenza.



Deve usare le capsule da 75 mg solo per le dosi da 75 mg. Non cerchi di preparare una dose da 75 mg utilizzando il contenuto delle capsule da 30 mg o da 45 mg.

Peso	Dose di Tamiflu	Numero di capsule
40 kg in su	75 mg	1 capsula

**Non è adatto ai bambini che hanno un peso inferiore a 40 kg.**

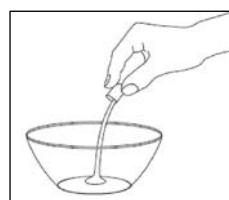
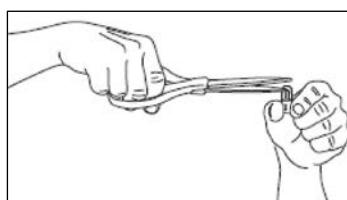
È necessario preparare una dose inferiore a 75 mg per i bambini che pesano meno di 40 kg.  
*Vedere di seguito.*

## Fase 2: Versare tutta la polvere in una ciotola

Tenga una **capsula da 75 mg** in verticale sopra una scodella e tagli con attenzione l'estremità arrotondata con le forbici.

Versi tutta la polvere nella scodella.

Presti attenzione con la polvere, perché può irritare la pelle e gli occhi.

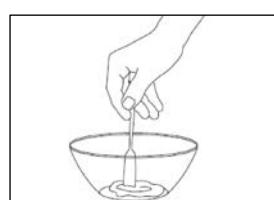


## Fase 3: Addolcire la polvere e somministrarla al paziente

Aggiunga una piccola quantità- non più di un cucchiaino da tè (5 mL) – dell'alimento zuccherato alla polvere nella scodella.

Questo nasconde il sapore amaro della polvere di Tamiflu.

Mescoli bene la miscela.



**Dia immediatamente al paziente tutto il contenuto della scodella.**

**Se rimane una parte della miscela nella scodella,** risciacqui la scodella con una piccola quantità d'acqua e dia tutto il contenuto da bere al paziente.

Ripeta questa procedura ogni volta che ha bisogno di somministrare il farmaco.

## **Neonati di età inferiore a 1 anno e bambini con un peso corporeo inferiore a 40 kg**

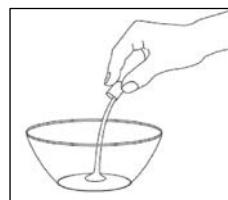
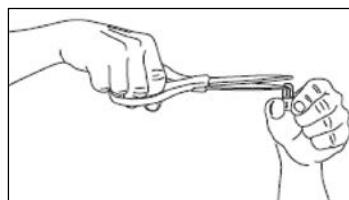
### **Per preparare una singola dose più piccola, avrà bisogno di:**

- Una capsula di Tamiflu da 75 mg
- Forbici affilate
- Due piccole scodelle
- Un grande dosatore orale per dosare l'acqua – un contenitore di capacità da 5 o 10 mL
- Un piccolo dosatore orale che consenta la misurazione di 0,1 mL, per somministrare la dose (siringa orale)
- Cucchiaino da tè (5 mL)
- Acqua
- Alimenti dolci per nascondere il sapore amaro di Tamiflu.  
Ad esempio: cioccolato o sciropio di ciliegia e guarnizioni per dessert, come caramello o salsa caramellata.
- Oppure può preparare dell'acqua zuccherata mescolando un cucchiaino da tè (5 mL) di acqua con tre quarti (3/4) di un cucchiaino da tè di zucchero.

### **Fase 1: Versare tutta la polvere in una scodella**

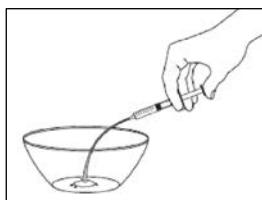
Tenga una **capsula da 75 mg** in verticale sopra una delle scodelle e tagli con attenzione l'estremità arrotondata con le forbici. Presti attenzione con la polvere: può irritare la pelle e gli occhi.

Versi tutta la polvere nella scodella, qualunque sia la dose che sta preparando. La quantità è la stessa che stia curando o prevenendo l'influenza.



### **Fase 2: Aggiungere l'acqua per diluire il medicinale**

Usi il dosatore più grande per prelevare 12,5 mL di acqua.



Aggiungere l'acqua alla polvere nella scodella.



Mescolare il composto con un cucchiaino da tè (5 mL) per circa 2 minuti.

Non si preoccupi se non si scioglie tutta la polvere. La polvere che non si scioglie è costituita solo da eccipienti.

### Fase 3:Scegliere la quantità corretta in base al peso del bambino

Cerchi il peso sul lato sinistro della tabella.

La colonna a destra della tabella mostra la quantità di sospensione liquida che dovrà essere prelevata con una siringa orale.

#### Lattanti di età inferiore a 1 anno (inclusi neonati a termine)

Peso del bambino (il più simile)	Quantità di sospensione liquida da prelevare
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 o più	5,0 mL

#### Bambini di età uguale o superiore a 1 anno e di peso inferiore a 40 kg

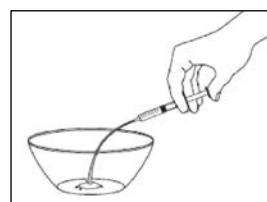
Peso del bambino (il più simile)	Quantità di sospensione liquida da prelevare
Fino a 15 kg	5,0 mL
Da 15 a 23 kg	7,5 mL
Da 23 a 40 kg	10,0 mL

### Fase 4: Prelevare la sospensione liquida

Si accerti di avere il dosatore (siringa orale) della misura giusta.

Prelevi la quantità corretta di sospensione liquida dalla prima scodella. Aspiri verso l'alto facendo attenzione a non includere bolle d'aria.

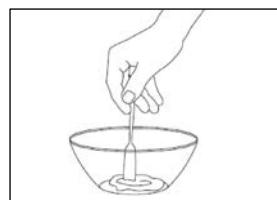
Versi delicatamente la dose corretta nella seconda scodella.



## Fase 5: Addolcire e somministrarla al bambino

Aggiunga una piccola quantità – non più di un cucchiaino da tè - dell'alimento zuccherato nella seconda scodella.

Questo nasconde il sapore amaro della sospensione di Tamiflu.  
Mescoli bene l'alimento zuccherato e Tamiflu in forma liquida.



**Dia** immediatamente al bambino **l'intero contenuto** della seconda scodella (la miscela liquida di Tamiflu con l'alimento zuccherato aggiunto).

**Se rimangono residui nella seconda scodella**, risciacqui la scodella con una piccola quantità d'acqua e dia da bere al bambino tutto il contenuto. Per i bambini che non sono in grado di bere dalla scodella, utilizzare un cucchiaino o biberon per somministrare al bambino la miscela liquida rimanente.

Dia al bambino qualcosa da bere.

**Elimini eventuali residui di liquido inutilizzato rimasti nella prima scodella.**

Ripeta questa operazione ogni volta che deve somministrare il farmaco.

## **Informazioni rivolte esclusivamente al personale sanitario**

### **Pazienti che non sono in grado di ingoiare le capsule:**

Tamiflu per sospensione orale (6 mg/mL) pronto per l'uso rappresenta la formulazione preferita per i pazienti pediatrici e adulti che hanno difficoltà a deglutire le capsule o laddove siano necessarie dosi inferiori. Nel caso in cui Tamiflu polvere per sospensione orale non sia disponibile, il farmacista può preparare una sospensione (6 mg/mL) a partire dalle capsule di Tamiflu. Se anche la sospensione preparata in farmacia non è disponibile, i pazienti possono utilizzare le capsule per preparare la sospensione a casa.

**Dosatori orali** (siringhe orali) di appropriato volume e graduati devono essere forniti sia per la somministrazione della sospensione preparata in farmacia sia per le procedure relative alla preparazione a casa. In entrambi i casi, sui dosatori deve essere marcato preferibilmente il volume corretto. Per la preparazione a domicilio devono essere forniti dosatori separati per prelevare il corretto volume di acqua e per misurare la miscela di Tamiflu e acqua. Per misurare 12,5 mL di acqua devono essere utilizzati dosatori da 10 mL.

Vedere sotto la dimensione appropriata del dosatore da utilizzare per aspirare il corretto volume della sospensione orale da 6 mg/mL di Tamiflu.

### **Lattanti di età inferiore a 1 anno (inclusi neonati a termine):**

<b>Dose di Tamiflu</b>	<b>Quantità di sospensione Tamiflu</b>	<b>Dimensione del dosatore da utilizzare (con gradazione da 0,1 mL)</b>
9 mg	1,5 mL	2,0 mL (o 3,0 mL)
10 mg	1,7 mL	2,0 mL (o 3,0 mL)
11,25 mg	1,9 mL	2,0 mL (o 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 (o 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

### **Bambini di età maggiore a 1 anno e con peso corporeo inferiore a 40 kg**

<b>Dose di Tamiflu</b>	<b>Quantità della sospensione di Tamiflu</b>	<b>Dimensione del dosatore da utilizzare (con gradazione da 0,1 mL)</b>
30 mg	5,0 mL	5,0 mL (o 10,0 mL)
45 mg	7,5 mL	10,0 mL
60 mg	10,0 mL	10,0 mL

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Tamiflu 6 mg/mL polvere per sospensione orale oseltamivir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto solamente per lei. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

- 1. Che cos'è Tamiflu e a che cosa serve**
- 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu**
- 3. Come prendere Tamiflu**
- 4. Possibili effetti indesiderati**
- 5. Come conservare Tamiflu**
- 6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### 1. Che cosa è Tamiflu e a cosa serve

- Tamiflu è usato negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei lattanti (inclusi neonati a termine) per il trattamento dell'influenza. Può essere utilizzato quando avverte sintomi influenzali e il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.
- Tamiflu può essere inoltre prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti di età superiore a 1 anno, caso per caso, per prevenire l'influenza, per esempio se è stato a contatto con qualcuno che ha l'influenza.
- Tamiflu può essere prescritto agli adulti, agli adolescenti, ai bambini e ai lattanti (inclusi neonati a termine) come trattamento preventivo in circostanze eccezionali, per esempio quando vi è un'epidemia globale di influenza (pandemia influenzale) e quando il vaccino influenzale stagionale non riesce a garantire una protezione sufficiente.

Tamiflu contiene *oseltamivir*, che appartiene a un gruppo di farmaci chiamati *inibitori della neuraminidasi*. Questi farmaci prevengono la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e così contribuiscono ad alleviare o prevenire i sintomi dell'infezione causata dal virus dell'influenza.

L'influenza è un'infezione causata da un virus. I sintomi dell'influenza spesso comprendono febbre improvvisa (superiore a 37,8°C), tosse, naso che cola o chiuso, mal di testa, dolori muscolari ed estrema stanchezza. Questi sintomi possono essere causati anche da altre infezioni. La vera infezione da influenza compare solamente durante le epidemie annuali quando il virus dell'influenza si diffonde nella comunità locale. Fuori dal periodo epidemico, i sintomi simil-influenziali sono causati generalmente da un differente tipo di malattia.

#### 2. Cosa occorre sapere prima di prendere Tamiflu

##### Non prenda Tamiflu

- se è allergico (ipersensibile) a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu elencati nel paragrafo 6.

Consulti il medico se questo è il suo caso. Non prenda Tamiflu.

## **Avvertenze e precauzioni**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico prescrittore sappia

- se lei è allergico ad altri medicinali
- se lei è affetto da qualche malattia renale. In questo caso può essere necessario un aggiustamento della dose
- se ha una grave condizione di salute, che può richiedere un ricovero immediato
- se il sistema immunitario non funziona
- se ha malattie cardiache o malattie respiratorie croniche.

Durante il trattamento con Tamiflu, **informi immediatamente il medico:**

- se ha notato cambiamenti nel comportamento e nell'umore (eventi neuropsichiatrici), specialmente nei bambini e negli adolescenti. Questi possono essere i sintomi di effetti indesiderati rari ma gravi.

## **Tamiflu non è un vaccino antinfluenzale**

Tamiflu non è un vaccino: tratta l'infezione, o previene la diffusione del virus influenzale. Un vaccino fornisce anticorpi contro il virus. Tamiflu non altera l'efficacia di un vaccino antinfluenzale, e il medico può prescriverli entrambi.

## **Altri medicinali e Tamiflu**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. I seguenti medicinali sono particolarmente importanti:

- clorpropamide (usato per trattare il diabete)
- metrotressato (usato per trattare ad esempio l'artrite reumatoide)
- fenilbutazone (usato per trattare il dolore e l'infiammazione)
- probenecid (usato per trattare la gotta).

## **Gravidanza e allattamento**

Informi il medico se è incinta, se pensa di esserlo o se sta cercando di rimanere incinta, così che il medico possa decidere se Tamiflu è adatto per lei.

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

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Tamiflu non influisce sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **Tamiflu contiene sorbitolo**

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei prenda questo medicinale.

Il sorbitolo può causare disturbo gastrointestinale e leggero effetto lassativo.

5 mL di oseltamivir sospensione contiene 0,9 g di sorbitolo.

7,5 mL di oseltamivir sospensione contiene 1,3 g di sorbitolo.

10 mL di oseltamivir sospensione contiene 1,7 g di sorbitolo.

12,5 mL di oseltamivir sospensione contiene 2,1 g di sorbitolo.

## **Tamiflu contiene sodio benzoato**

Sodio benzoato (E211) può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

5 mL di oseltamivir sospensione contiene 2,5 mg di sodio benzoato.

7,5 mL di oseltamivir sospensione contiene 3,75 mg di sodio benzoato.

10 mL di oseltamivir sospensione contiene 5,0 mg di sodio benzoato.  
12,5 mL di oseltamivir sospensione contiene 6,25 mg di sodio benzoato.

### **Tamiflu contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose singola (basato su una dose massima di 75 mg), cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

### **3. Come prendere Tamiflu**

Prenda questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Utilizzi sempre il dosatore (siringa) orale che è fornito nella confezione e che è graduata per indicare la dose in millilitri (mL).

Prenda Tamiflu il più presto possibile, preferibilmente entro due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

#### **Dosi raccomandate**

**Per il trattamento dell'influenza**, prenda due dosi al giorno. Solitamente è pratico prendere una dose al mattino e una alla sera. **È importante che completi l'intero ciclo di 5 giorni**, anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio.

Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento proseguirà per 10 giorni.

**Per la prevenzione dell'influenza o dopo il contatto con una persona infetta**, prenda una dose al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

In situazioni particolari, quali l'influenza diffusa o per i pazienti con un sistema immunitario debole, il trattamento continuerà per un massimo di 6 o 12 settimane.

**La dose raccomandata dipende dal peso corporeo del paziente.** Deve prendere la quantità di Tamiflu che le ha prescritto il medico. Le persone che hanno difficoltà a deglutire le capsule possono usare Tamiflu sospensione orale. Vedere le istruzioni nella pagina seguente per preparare e somministrare una dose.

#### **Adulti e adolescenti a partire da 13 anni di età**

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
40 kg o più	12,5 mL** due volte al giorno	12,5 mL** due volte al giorno	12,5 mL** una volta al giorno

\*Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*12,5 mL sono costituiti da una dose da 5 mL più una dose da 7,5 mL.

### Bambini da 1 a 12 anni di età

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni
10 kg - 15 kg	5,0 mL due volte al giorno	5,0 mL due volte al giorno	5,0 mL una volta al giorno
Più di 15 kg e fino a 23 kg	7,5 mL due volte al giorno	7,5 mL due volte al giorno	7,5 mL una volta al giorno
Più di 23 kg e fino a 40 kg	10,0 mL due volte al giorno	10,0 mL due volte al giorno	10,0 mL una volta al giorno
Più di 40 kg	12,5 mL** due volte al giorno	12,5 mL** due volte al giorno	12,5 mL** una volta al giorno

\*Nei bambini con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

\*\*12,5 mL sono costituiti da una dose da 5 mL più una dose da 7,5 mL.

### Lattanti di età inferiore a 1 anno (da 0 a 12 mesi)

La somministrazione di Tamiflu in lattanti di età inferiore a 1 anno per la prevenzione dell'influenza in caso di pandemia influenzale deve essere basata sul giudizio del medico dopo considerazione del beneficio potenziale e di eventuali rischi possibili per il bambino. Deve essere utilizzato un dosatore (siringa) orale da 3 mL (graduato in scala da 0,1 mL) per la somministrazione a bambini di età inferiore a 1 anno che richiedono da 1 a 3 mL di Tamiflu sospensione orale.

Peso corporeo	Trattamento dell'influenza: dose per 5 giorni	Trattamento dell'influenza (pazienti immunocompromessi): dose per 10 giorni*	Prevenzione dell'influenza: dose per 10 giorni	Dimensione del dosatore da utilizzare
3 kg	1,5 mL due volte al giorno	1,5 mL due volte al giorno	1,5 mL una volta al giorno	3 mL
3,5 kg	1,8 mL due volte al giorno	1,8 mL due volte al giorno	1,8 mL una volta al giorno	3 mL
4 kg	2,0 mL due volte al giorno	2,0 mL due volte al giorno	2,0 mL una volta al giorno	3 mL
4,5 kg	2,3 mL due volte al giorno	2,3 mL due volte al giorno	2,3 mL una volta al giorno	3 mL
5 kg	2,5 mL due volte al giorno	2,5 mL due volte al giorno	2,5 mL una volta al giorno	3 mL
5,5 kg	2,8 mL due volte al giorno	2,8 mL due volte al giorno	2,8 mL una volta al giorno	3 mL
6 kg	3,0 mL due volte al giorno	3,0 mL due volte al giorno	3,0 mL una volta al giorno	3 mL
> 6 - 7 kg	3,5 mL due volte al giorno	3,5 mL due volte al giorno	3,5 mL una volta al giorno	10 mL
> 7 - 8 kg	4,0 mL due volte al giorno	4,0 mL due volte al giorno	4,0 mL una volta al giorno	10 mL
> 8 - 9 kg	4,5 mL due volte al giorno	4,5 mL due volte al giorno	4,5 mL una volta al giorno	10 mL
> 9 - 10 kg	5,0 mL due volte al giorno	5,0 mL due volte al giorno	5,0 mL una volta al giorno	10 mL

\*Nei pazienti con sistema immunitario debole, il trattamento ha una durata di 10 giorni.

### **Se prende più Tamiflu di quanto deve**

Interrompa l'assunzione di Tamiflu e consulti immediatamente il medico o il farmacista.

Nella maggior parte dei casi di sovradosaggio le persone non hanno segnalato alcun effetto indesiderato. Quando sono stati segnalati gli effetti indesiderati, questi erano simili a quelli osservati con dosi normali come indicato nel paragrafo 4.

Sono stati segnalati più frequentemente casi di sovradosaggio quando Tamiflu è stato somministrato ai bambini rispetto agli adulti e agli adolescenti. Presti attenzione quando prepara la soluzione di Tamiflu per i bambini e quando somministra Tamiflu capsule o Tamiflu sospensione ai bambini.

### **Se dimentica di prendere Tamiflu**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Tamiflu**

Non vi sono effetti indesiderati quando la somministrazione di Tamiflu viene interrotta. Tuttavia, se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza. Completate sempre la terapia che le ha prescritto il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Molti degli effetti indesiderati elencati di seguito possono essere causati anche dall'influenza.

I seguenti effetti indesiderati gravi sono stati segnalati raramente da quando oseltamivir è stato immesso sul mercato:

- Reazioni anafilattiche o anafilattoidi: gravi reazioni allergiche con gonfiore del viso e della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, abbassamento della pressione sanguigna e difficoltà respiratorie;
- Disturbi del fegato (epatite fulminante, disordini della funzionalità epatica e ittero): ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, cambiamento del colore delle feci, cambiamenti nel comportamento;
- Edema angioneurotico: improvvisa comparsa di grave gonfiore della pelle soprattutto intorno alla testa e al collo, inclusi gli occhi e la lingua, con difficoltà respiratorie;
- Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica: reazione allergica complicata, che può portare a morte, che si manifesta con una grave infiammazione della pelle e delle mucose interne inizialmente accompagnata da febbre, mal di gola, sensazione di fatica, eruzioni cutanee e conseguenti vesciche, desquamazione cutanea con ampie aree di distacco dermo-epidermico, possibili difficoltà respiratorie e bassa pressione sanguigna;
- Sanguinamento gastrointestinale: prolungato sanguinamento dall'intestino crasso o espulsione di sangue dalla bocca;
- Disturbi neuro-psichiatrici, come descritto di seguito.

### **Se nota uno di questi sintomi, chieda immediatamente aiuto al medico.**

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati (molto comuni e comuni) con Tamiflu sono sensazione di malessere o malessere (nausea, vomito), mal di stomaco, disturbi allo stomaco, mal di testa e dolore. Questi effetti indesiderati compaiono per la maggior parte dopo la prima dose del farmaco e generalmente scompaiono con la prosecuzione del trattamento. La frequenza di questi effetti è ridotta se il farmaco è assunto col cibo.

### **Effetti rari ma gravi: consultare immediatamente un medico**

*(possono interessare fino a 1 paziente su 1.000)*

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi rari che comprendono

- convulsioni e vaneggiamento compreso alterato livello di coscienza
- confusione, comportamento anomalo
- delirio, allucinazioni, agitazione, ansia, incubi.

Questi eventi sono stati segnalati principalmente tra i bambini e adolescenti e spesso si sono manifestati improvvisamente e si sono risolti rapidamente. Pochi casi sono degenerati in autolesionismo (istinto a farsi del male) che in alcuni casi ha portato alla morte. Tali eventi neuropsichiatrici sono stati segnalati anche in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu. I pazienti, in particolare bambini e adolescenti, devono essere attentamente monitorati per i cambiamenti comportamentali sopra descritti. Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, in particolare nei pazienti più giovani, si rivolga immediatamente a un medico.

### **Adulti e adolescenti a partire da 13 anni**

#### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- Mal di testa
- Nausea.

#### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 10)*

- Bronchite
- Herpes labiale
- Tosse
- Capogiri
- Febbre
- Dolore
- Dolore agli arti
- Naso che cola
- Disturbi del sonno
- Mal di gola
- Mal di stomaco
- Affaticamento
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Infezioni del tratto respiratorio superiore (infiammazione del naso, della gola e delle cavità nasali)
- Disturbi allo stomaco
- Vomito.

#### **Effetti indesiderati non comuni**

*(possono interessare fino a 1 persona su 100)*

- Reazioni allergiche
- Livello alterato di coscienza
- Convulsioni
- Anormalità del ritmo cardiaco
- Anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave
- Reazioni cutanee (infiammazione della pelle, rash rosso e pruriginoso, desquamazione della pelle).

#### **Effetti indesiderati rari**

*(possono interessare fino a 1 persona su 1.000)*

- Trombocitopenia (bassa conta piastrinica)
- Disturbi visivi.

## Bambini di età compresa tra 1 e 12 anni

### Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- Tosse
- Congestione nasale
- Vomito.

### Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Congiuntivite (occhi rossi e secrezione o dolore agli occhi)
- Infiammazione dell'orecchio e altri disturbi all'orecchio
- Mal di testa
- Nausea
- Naso che cola
- Mal di stomaco
- Sensazione di pienezza del tratto addominale superiore
- Disturbi allo stomaco.

### Effetti indesiderati non comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Infiammazione della pelle
- Disturbi del timpano.

## Lattanti di età inferiore a 1 anno

Gli effetti indesiderati segnalati nei lattanti da 0 a 12 mesi di età sono per lo più simili agli effetti indesiderati riportati per i bambini più grandi (1 anno e più). Sono stati inoltre segnalati diarrea ed eruzione da pannolino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Inoltre,

- se lei o il bambino si ammala spesso, o
- se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste

**informi il medico appena possibile.**

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Tamiflu

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Polvere: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Dopo ricostituzione, conservare a temperatura inferiore a 25°C per 10 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Tamiflu**

- Il principio attivo è oseltamivir (6 mg/mL di oseltamivir dopo ricostituzione).
- Gli eccipienti sono sorbitolo (E420), sodio citrato diidrato (E331[a]), gomma xantano (E415), sodio benzoato (E211), saccarina sodica (E954), titanio diossido (E171) e aroma tutti frutti (comprende maltodestrine [mais], glicole propilenico, gomma arabica E414 e sostanze aromatizzanti natural-identiche [principalmente costituito da aroma banana, ananas e pesca]). (vedere sezione 2 “Tamiflu contiene sorbitolo, sodio benzoato e sodio”)

### **Descrizione dell'aspetto di Tamiflu e contenuto della confezione**

#### Polvere per sospensione orale

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

Tamiflu 6 mg/mL polvere per sospensione orale è disponibile in un flacone da 13 g di polvere da miscelare con 55 mL di acqua.

La confezione contiene anche 1 bicchiere graduato in plastica (55 mL), 1 adattatore del flacone in plastica (per aiutare a versare il farmaco nel dosatore) e 1 dosatore orale in plastica da 3 mL e 1 dosatore orale in plastica da 10 mL (per somministrare la giusta quantità di farmaco per via orale). Sul dosatore orale sono segnate tacche in millilitri (mL) di medicinale (vedere le figure nelle *Istruzioni per l'utilizzatore*).

Per i dettagli su come preparare la sospensione orale e su come misurare e prendere il medicinale, leggere le *Istruzioni per l'utilizzatore* a fine pagina.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

### **Produttore**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Str. 1,

D-79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**  
UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

**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, Κύπρος**

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

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, Malta**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

## Istruzioni per l'utilizzatore

Non utilizzare se l'imballaggio è danneggiato o se i materiali forniti sono mancanti o danneggiati.

- Contattare il medico o il farmacista se il dosatore è mancante o danneggiato (ad esempio, se la dicitura del dosaggio non è più chiaramente riconoscibile o se diventa difficile da maneggiare). Loro vi consiglieranno come continuare a prendere il vostro farmaco.

Utilizzare e pulire il dosatore orale come descritto in queste istruzioni per evitare qualsiasi possibile contaminazione. Lavarsi le mani prima e dopo l'uso.

Ci sono due fasi nella preparazione di Tamiflu sospensione orale.

### Fase 1: Preparare un nuovo flacone di medicinale

Il farmacista può aver preparato il medicinale per lei quando ha ritirato la sua prescrizione. Se ciò non è avvenuto, può prepararla facilmente lei stesso. **Veda la prima parte delle istruzioni. È necessario preparare il flacone una sola volta**, all'inizio del trattamento.

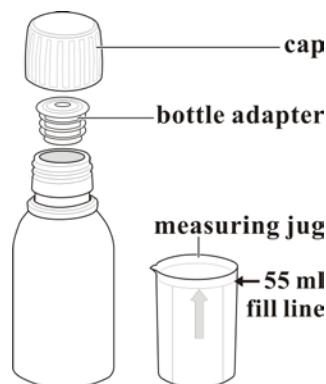
### Fase 2: Misurare e somministrare la dose corretta

Agitare bene la sospensione, prelevare la dose raccomandata e porla nel dosatore (siringa). Veda la seconda parte delle istruzioni. Dovrà ripetere questa fase ogni volta che ha bisogno di una dose.

### Fase 1: Preparare un nuovo flacone di medicinale

Avrà bisogno di:

- Flacone contenente la polvere di Tamiflu (in dotazione nella confezione del medicinale) con attaccato il tappo del flacone
- Un bicchiere graduato in plastica (in dotazione nella confezione del medicinale)
- Adattatore in plastica del flacone (in dotazione nella confezione del medicinale)
- Acqua.



#### Battere il flacone per disperdere la polvere

Picchietti gentilmente il flacone chiuso diverse volte per disperdere la polvere.

#### Usando il bicchiere graduato misuri 55 mL di acqua:

Il bicchiere graduato presente nella confezione è provvisto di un segno che mostra la quantità esatta.

Lo riempia con acqua fino al livello indicato.

### **Aggiungere l'acqua, chiudere ed agitare**

Versare tutta l'acqua del bicchiere graduato nel flacone sulla polvere.

Usi sempre 55 mL di acqua, qualunque sia la dose di cui ha bisogno.

Metta il tappo sul flacone. Agiti bene il flacone per 15 secondi.

### **Pressare l'adattatore**

Aprire il flacone e pressare l'adattatore nel collo del flacone.

### **Chiudere nuovamente il flacone**

Avvitare saldamente il tappo sul flacone, includendo ora anche l'adattatore.

Ciò garantirà che l'adattatore si adatti al flacone nella posizione corretta.

Ora ha un flacone pronto di Tamiflu sospensione orale da cui misurare una dose. Non è necessario che ripeta la preparazione a meno che non inizi un nuovo flacone.

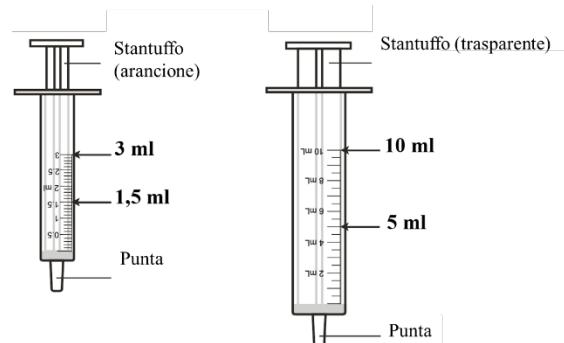
## **Fase 2: Misurare e somministrare la dose corretta**

### **Avrà bisogno di**

- Un flacone già preparato di Tamiflu sospensione orale
- A seconda della dose necessaria, avrà bisogno del dosatore (siringa) orale da 3 mL (stantuffo arancione, gradazione da 0,1 mL) o del dosatore orale da 10 mL (stantuffo trasparente, gradazione da 0,5 mL) in dotazione nella confezione del medicinale.
- Per dosi tra 1,0 mL e 3,0 mL, utilizzare il dosatore (siringa) orale da 3 mL. Per dosi superiori a 3 mL, usare il dosatore (siringa) orale da 10 mL.

Usi sempre il dosatore (siringa) orale fornito con il medicinale per misurare la dose corretta.

Il dosatore orale è per uso multiplo.



### **Agitare il flacone**

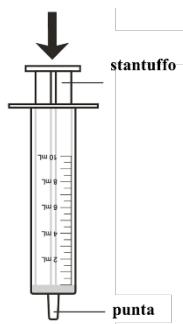
Assicurarsi che il tappo sia ben chiuso, e quindi agitare il flacone di Tamiflu sospensione orale.

**Agitare bene prima dell'uso.**

### **Preparare il dosatore orale**

A seconda della dose necessaria, usare il dosatore (siringa) orale da 3 mL (stantuffo arancione) o il dosatore (siringa) orale da 10 mL (stantuffo trasparente) forniti nella confezione.

**Premere** lo stantuffo fino alla punta del dosatore.

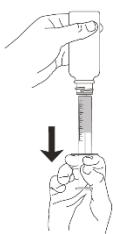


#### **Riempire il dosatore (siringa) con la dose corretta**

Svitare il tappo dal flacone.

Inserire la punta del dosatore nell'adattatore del flacone.

**Capovolgere tutto verso il basso** (flacone e dosatore insieme).



Aspirare lentamente il medicinale con lo stantuffo del dosatore.

Fermarsi al segno che indica la dose di cui ha bisogno.

Capovolgere tutto verso l'alto.

Rimuovere il dosatore (siringa) dal flacone.

#### **Somministrare il medicinale direttamente nella bocca**

Per evitare il soffocamento/vomito, assicurarsi che il corpo sia in posizione eretta, posizionare il dosatore orale in bocca con la punta lungo la guancia, spingere lentamente lo stantuffo fino in fondo e non spruzzare con forza nella parte posteriore della gola. Accertarsi che tutto il medicinale venga inghiottito.

Può bere o mangiare qualcosa dopo aver assunto il medicinale.

#### **Chiudere il flacone e conservarlo accuratamente**

Mettere il tappo sul flacone. Tenere il medicinale lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare il medicinale ad una temperatura inferiore a 25°C per massimo 10 giorni. Vedere paragrafo 5 *Come conservare Tamiflu*.

#### **Pulire il dosatore**

Smontare il dosatore (siringa) nelle due parti subito dopo la somministrazione, e risciacquare entrambe sotto l'acqua corrente fino alla rimozione di tutti i residui. Se non è disponibile acqua di rubinetto pulita, risciacquare con acqua pulita (ad es. acqua distillata). Non sterilizzare il dosatore orale o mettere in acqua bollente per evitare danni al dosatore. Lasciare asciugare il dosatore all'aria prima dell'utilizzo successivo.

Per la conservazione, tenere il dosatore all'asciutto e al riparo dalla luce del sole.

Non gettare il dosatore orale perché deve essere utilizzato più volte. Solo dopo l'uso finale, smaltire il dosatore orale secondo le norme locali.