

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tamiflu 30 mg capsule rigide.

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

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida

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.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### *Trattamento dell'influenza*

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

- Prevenzione post-esposizione negli individui di un 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 un anno di età o più.

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di antivirali per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

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

Tamiflu capsule e Tamiflu sospensione sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate 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 da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione.

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

L'uso di Tamiflu non è raccomandato nei bambini di età inferiore a un anno a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e efficacia (vedere paragrafo 5.3).

#### *Trattamento dell'influenza*

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

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

Si raccomandano i seguenti dosaggi, rapportati al peso:

<b>Peso corporeo</b>	<b>Dose raccomandata per 5 giorni</b>
≤ 15 kg	30 mg due volte al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg due volte al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg due volte al giorno
> 40 kg	75 mg due volte al giorno

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

##### Prevenzione post-esposizione

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

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

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

I bambini di peso corporeo > 40 kg 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.

##### 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.

#### 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 pediatriche con alterazioni della funzionalità epatica.

### *Insufficienza renale*

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

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

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

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

### *Anziani*

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

### *Bambini*

Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La sicurezza e l'efficacia di oseltamivir per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

#### *Grave insufficienza renale*

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### **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), indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

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

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di oseltamivir in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Oseltamivir non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per il feto.

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a oltre 2107 pazienti adulti e 1032 pazienti in età pediatrica in terapia per l'influenza, e sui dati relativi a oltre 2914 pazienti adulti e 99 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Negli adulti, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono state vomito e nausea negli studi sul trattamento, nausea e cefalea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse da farmaco è stata riportata 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 da farmaco riportata con maggiore frequenza è stata il vomito.

Le reazioni avverse da farmaco elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaco sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi unificata condotta sugli studi clinici. All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse da farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

**Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1\%$  nel gruppo di oseltamivir) negli studi sull'uso di Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione sistemica organica Categoria di frequenza Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
<i>Comuni:</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite acuta	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infezioni del tratto respiratorio superiore	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Disturbi psichiatrici</b>				
<i>Non comuni:</i>				
Allucinazioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
<i>Molto comuni:</i>				
Cefalea	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Comuni:</i>				
Insonnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Non comuni:</i>				
Convulsioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				
<i>Comuni:</i>				
Vertigini	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
<i>Comuni:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
<i>Molto comuni:</i>				
Nausea <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Comuni:</i>				
Vomito <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dolori addominali	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrea	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Non comuni:</i>				
Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash cutaneo <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Orticaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie sistemiche</b> <i>Comuni:</i>				
Capogiro	2 %	3 %	2 %	2 %
Stanchezza	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolore	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Questi sono eventi identificati nelle segnalazioni successive alla commercializzazione. Erano stati evidenziati anche negli studi clinici unificati con un'incidenza presentata nella tabella precedente.

<sup>b</sup> Soggetti che hanno riferito solo nausea; esclusi i soggetti con nausea associata a vomito.

<sup>c</sup> Differenza statisticamente significativa tra i gruppi placebo e oseltamivir.

#### Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:

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

#### **Reazioni avverse da farmaco più frequenti (≥ 1 % nel gruppo oseltamivir negli studi di trattamento e ≥ 10 % nel gruppo oseltamivir negli studi di prevenzione) nei bambini**

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infezioni ed infestazioni</b> <i>Comuni:</i>				
Polmonite	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> <i>Comuni:</i>				
Linfoadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie toraciche, respiratorie e mediastiniche</b> <i>Comuni:</i>				
Asma (anche aggravata)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistassi	3 %	3 %	1 %	1 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Molto comuni:</i> Vomito Diarrea <i>Comuni:</i> Nausea Dolore addominale	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Patologie dell'occhio</b> <i>Comuni:</i> Congiuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> <i>Comuni:</i> Disturbi a carico dell'orecchio <sup>c</sup> Disturbi a carico della membrana del timpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Comuni:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Lo studio sulla prevenzione non conteneva un braccio placebo, era cioè uno studio non controllato.

<sup>b</sup> Dose unitaria = dosaggio basato sul peso (vedere paragrafo 4.2).

<sup>c</sup> Pazienti con esperienza di dolore e dolorabilità all'orecchio.

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello nei bambini altrimenti sani.

Ulteriori segnalazioni successive alla commercializzazione su reazioni avverse gravi selezionate:

*Disturbi del sistema immunitario*

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

*Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso*

Frequenza non nota: l'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu, ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

*Patologie dell'occhio*

Frequenza non nota: disturbi visivi.

#### *Patologie cardiache*

Frequenza non nota: aritmia cardiaca.

#### *Patologie gastrointestinali*

Frequenza non nota: sanguinamento gastrointestinale, colite emorragica.

#### *Patologie epatobiliari*

Frequenza non nota: disordini del sistema epatobiliare, compresi epatite ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Frequenza non nota: reazioni cutanee gravi, compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme ed edema angioneurotico.

#### Informazioni addizionali su popolazioni particolari:

Non sono state evidenziate differenze cliniche significative nella popolazione dei soggetti anziani controllati che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, comparata con la popolazione adulta di età superiore a 65 anni.

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale, codice ATC: J05AH02

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

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

I valori dell'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.

### *Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale*

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).

Il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta ad oseltamivir è stato esaminato durante gli studi clinici promossi da Roche. Tutti i pazienti erano portatori di virus resistente ad oseltamivir in maniera transitoria, hanno eliminato il virus normalmente e non hanno mostrato alcun peggioramento della condizione clinica.

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Bambini (1-12 anni)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4%)

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

La percentuale di insorgenza della resistenza può essere più elevata nei gruppi di età più giovane e nei pazienti immunosoppressi. Si è visto che virus resistenti ad oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti ad oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali (compresi quelli trovati nelle varianti dell'H5N1).

Le mutazioni che si verificano spontaneamente nell'influenza A/virus H1N1 associate a ridotta sensibilità ad oseltamivir *in vitro*, sono state trovate in pazienti che, sulla base di informazioni riportate, non sono stati esposti ad oseltamivir. La misura della riduzione di sensibilità ad oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare stagionalmente e geograficamente.

### *Trattamento dell'infezione influenzale*

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

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

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

Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio: nei soggetti anziani ( $\geq 65$  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 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 (CI 95 % 0,6-2,2 giorni;  $p < 0,0001$ ) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

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

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla 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 (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

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

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 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 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 95 %: 26,0-81,2; p = 0,0042]). Nei nuclei familiari dei casi sospettati di 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 95 %: 15,6-79,6; p = 0,0114]).

In accordo ad una 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 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 95 %: 22,0-94,9; p = 0,0206]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi sospettati di infezione (ITTII).

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

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

### *Metabolismo*

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

### *Eliminazione*

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

### *Insufficienza renale*

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

### *Insufficienza epatica*

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

### *Anziani*

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

### *Bambini*

La farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini 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 di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre- 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. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*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).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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

EU/1/02/222/003

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

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 20 giugno 2007

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 45 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### *Trattamento dell'influenza*

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

- Prevenzione post-esposizione negli individui di un 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 un anno di età o più.

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di antivirali per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tamiflu capsule e Tamiflu sospensione sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate 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 da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione.

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

L'uso di Tamiflu non è raccomandato nei bambini di età inferiore a un anno a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e efficacia (vedere paragrafo 5.3).

#### *Trattamento dell'influenza*

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

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

Si raccomandano i seguenti dosaggi, rapportati al peso:

<b>Peso corporeo</b>	<b>Dose raccomandata per 5 giorni</b>
≤ 15 kg	30 mg due volte al giorno
> 15 kg - 23 kg	45 mg due volte al giorno
> 23 kg - 40 kg	60 mg due volte al giorno
> 40 kg	75 mg due volte al giorno

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

##### Prevenzione post-esposizione

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

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

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

I bambini di peso corporeo > 40 kg 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.

##### 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.

#### 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 pediatriche con alterazioni della funzionalità epatica.

### *Insufficienza renale*

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

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

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

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

### *Anziani*

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

### *Bambini*

Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La sicurezza e l'efficacia di oseltamivir per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

#### *Grave insufficienza renale*

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### **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), indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

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

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di oseltamivir in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Oseltamivir non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per il feto.

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a oltre 2107 pazienti adulti e 1032 pazienti in età pediatrica in terapia per l'influenza, e sui dati relativi a oltre 2914 pazienti adulti e 99 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Negli adulti, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono state vomito e nausea negli studi sul trattamento, nausea e cefalea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse da farmaco è stata riportata 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 da farmaco riportata con maggiore frequenza è stata il vomito.

Le reazioni avverse da farmaco elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaco sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi unificata condotta sugli studi clinici. All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse da farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

**Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1\%$  nel gruppo di oseltamivir) negli studi sull'uso di Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione sistemica organica Categoria di frequenza Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
<i>Comuni:</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite acuta	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infezioni del tratto respiratorio superiore	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Disturbi psichiatrici</b>				
<i>Non comuni:</i>				
Allucinazioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
<i>Molto comuni:</i>				
Cefalea	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Comuni:</i>				
Insonnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Non comuni:</i>				
Convulsioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				
<i>Comuni:</i>				
Vertigini	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
<i>Comuni:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
<i>Molto comuni:</i>				
Nausea <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Comuni:</i>				
Vomito <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dolori addominali	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrea	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Non comuni:</i>				
Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash cutaneo <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Orticaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie sistemiche</b> <i>Comuni:</i>				
Capogiro	2 %	3 %	2 %	2 %
Stanchezza	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolore	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Questi sono eventi identificati nelle segnalazioni successive alla commercializzazione. Erano stati evidenziati anche negli studi clinici unificati con un'incidenza presentata nella tabella precedente.

<sup>b</sup> Soggetti che hanno riferito solo nausea; esclusi i soggetti con nausea associata a vomito.

<sup>c</sup> Differenza statisticamente significativa tra i gruppi placebo e oseltamivir.

#### Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:

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

#### **Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1\%$ nel gruppo oseltamivir negli studi di trattamento e $\geq 10\%$ nel gruppo oseltamivir negli studi di prevenzione) nei bambini**

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infezioni ed infestazioni</b> <i>Comuni:</i>				
Polmonite	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> <i>Comuni:</i>				
Linfoadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie toraciche, respiratorie e mediastiniche</b> <i>Comuni:</i>				
Asma (anche aggravata)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistassi	3 %	3 %	1 %	1 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Molto comuni:</i> Vomito Diarrea <i>Comuni:</i> Nausea Dolore addominale	15 % 10 % 3 % 5 %	9 % 11 % 4 % 4 %	20 % 3 % 6 % 2 %	10 % 1 % 4 % 1 %
<b>Patologie dell'occhio</b> <i>Comuni:</i> Congiuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> <i>Comuni:</i> Disturbi a carico dell'orecchio <sup>c</sup> Disturbi a carico della membrana del timpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Comuni:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Lo studio sulla prevenzione non conteneva un braccio placebo, era cioè uno studio non controllato.

<sup>b</sup> Dose unitaria = dosaggio basato sul peso (vedere paragrafo 4.2).

<sup>c</sup> Pazienti con esperienza di dolore e dolorabilità all'orecchio.

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello nei bambini altrimenti sani.

Ulteriori segnalazioni successive alla commercializzazione su reazioni avverse gravi selezionate:

*Disturbi del sistema immunitario*

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

*Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso*

Frequenza non nota: l'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu, ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

*Patologie dell'occhio*

Frequenza non nota: disturbi visivi.

#### *Patologie cardiache*

Frequenza non nota: aritmia cardiaca.

#### *Patologie gastrointestinali*

Frequenza non nota: sanguinamento gastrointestinale, colite emorragica.

#### *Patologie epatobiliari*

Frequenza non nota: disordini del sistema epatobiliare, compresi epatite ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Frequenza non nota: reazioni cutanee gravi, compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme ed edema angioneurotico.

#### Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari:

Non sono state evidenziate differenze cliniche significative nella popolazione dei soggetti anziani controllati che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, comparata con la popolazione adulta di età superiore a 65 anni.

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale, codice ATC: J05AH02

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

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

I valori dell'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.

### *Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale*

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).

Il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta ad oseltamivir è stato esaminato durante gli studi clinici promossi da Roche. Tutti i pazienti erano portatori di virus resistente ad oseltamivir in maniera transitoria, hanno eliminato il virus normalmente e non hanno mostrato alcun peggioramento della condizione clinica.

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Bambini (1-12 anni)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4%)

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

La percentuale di insorgenza della resistenza può essere più elevata nei gruppi di età più giovane e nei pazienti immunosoppressi. Si è visto che virus resistenti ad oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti ad oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali (compresi quelli trovati nelle varianti dell'H5N1).

Le mutazioni che si verificano spontaneamente nell'influenza A/virus H1N1 associate a ridotta sensibilità ad oseltamivir *in vitro*, sono state trovate in pazienti che, sulla base di informazioni riportate, non sono stati esposti ad oseltamivir. La misura della riduzione di sensibilità ad oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare stagionalmente e geograficamente.

### *Trattamento dell'infezione influenzale*

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

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

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

**Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio:** nei soggetti anziani ( $\geq 65$  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 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 (CI 95 % 0,6-2,2 giorni;  $p < 0,0001$ ) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

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

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla 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 (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

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

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 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 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 95 %: 26,0-81,2; p = 0,0042]). Nei nuclei familiari dei casi sospettati di 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 95 %: 15,6-79,6; p = 0,0114]).

In accordo ad una 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 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 95 %: 22,0-94,9; p = 0,0206]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi sospettati di infezione (ITTII).

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

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

### *Metabolismo*

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

### *Eliminazione*

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

### *Insufficienza renale*

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

### *Insufficienza epatica*

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

### *Anziani*

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

### *Bambini*

La farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini 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 di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre- 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. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *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).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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

EU/1/02/222/004

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

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 20 giugno 2007

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 75 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Capsula rigida

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### *Trattamento dell'influenza*

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

- Prevenzione post-esposizione negli individui di un 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 un anno di età o più.

Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di antivirali per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tamiflu capsule e Tamiflu sospensione sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate 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 da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione.

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

L'uso di Tamiflu non è raccomandato nei bambini di età inferiore a un anno a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e efficacia (vedere paragrafo 5.3).

#### *Trattamento dell'influenza*

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

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

Per la dose di Tamiflu raccomandata per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tamiflu sospensione e di Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

I bambini di peso corporeo > 40 kg e che sono in grado di deglutire la capsule, possono essere trattati con la dose dell'adulto, capsule da 75 mg due volte al giorno per 5 giorni, come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione o Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

#### *Prevenzione dell'influenza*

##### Prevenzione post-esposizione

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule e sospensione orale.

Per la dose di Tamiflu per la prevenzione post-esposizione, raccomandata per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tamiflu sospensione e di Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

I bambini di peso corporeo > 40 kg 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 oppure di Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule.

##### 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.

#### 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 pediatriche con alterazioni della funzionalità epatica.

##### *Insufficienza renale*

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

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

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

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

#### *Anziani*

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

#### *Bambini*

Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

La sicurezza e l'efficacia di oseltamivir per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

#### *Grave insufficienza renale*

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### **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), indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

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

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

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

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di oseltamivir in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Oseltamivir non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per il feto.

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a oltre 2107 pazienti adulti e 1032 pazienti in età pediatrica in terapia per l'influenza, e sui dati relativi a oltre 2914 pazienti adulti e 99 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Negli adulti, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono state vomito e nausea negli studi sul trattamento, nausea e cefalea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse da farmaco è stata riportata 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 da farmaco riportata con maggiore frequenza è stata il vomito.

Le reazioni avverse da farmaco elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla

base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaco sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi unificata condotta sugli studi clinici. All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse da farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

**Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1\%$  nel gruppo di oseltamivir) negli studi sull'uso di Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infezioni ed infestazioni</b> <i>Comuni:</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite acuta	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infezioni del tratto respiratorio superiore	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Disturbi psichiatrici</b> <i>Non comuni:</i>				
Allucinazioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie del sistema nervoso</b> <i>Molto comuni:</i>				
Cefalea	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Comuni:</i>				
Insomnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Non comuni:</i>				
Convulsioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> <i>Comuni:</i>				
Vertigini	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> <i>Comuni:</i>				
Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>Molto comuni:</i>				
Nausea <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Comuni:</i>				
Vomito <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dolori addominali	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrea	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Non comuni:</i>				
Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash cutaneo <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Orticaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Patologie sistemiche</b>				
<i>Comuni:</i>				
Capogiro	2 %	3 %	2 %	2 %
Stanchezza	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolore	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Questi sono eventi identificati nelle segnalazioni successive alla commercializzazione. Erano stati evidenziati anche negli studi clinici unificati con un'incidenza presentata nella tabella precedente.

<sup>b</sup> Soggetti che hanno riferito solo nausea; esclusi i soggetti con nausea associata a vomito.

<sup>c</sup> Differenza statisticamente significativa tra i gruppi placebo e oseltamivir.

#### Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:

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

**Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1$  % nel gruppo oseltamivir negli studi di trattamento e  $\geq 10$  % nel gruppo oseltamivir negli studi di prevenzione) nei bambini**

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
<i>Comuni:</i>				
Polmonite	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
<i>Comuni:</i>				
Linfoadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie toraciche, respiratorie e mediastiniche</b>				
<i>Comuni:</i>				
Asma (anche aggravata)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistassi	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
<i>Molto comuni:</i>				
Vomito	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarrea	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Comuni:</i>				
Nausea	3 %	4 %	6 %	4 %
Dolore addominale	5 %	4 %	2 %	1 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Patologie dell'occhio</b> <i>Comuni:</i> Congiuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> <i>Comuni:</i> Disturbi a carico dell'orecchio <sup>c</sup> Disturbi a carico della membrana del timpano	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>Comuni:</i> Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Lo studio sulla prevenzione non conteneva un braccio placebo, era cioè uno studio non controllato.

<sup>b</sup> Dose unitaria = dosaggio basato sul peso (vedere paragrafo 4.2).

<sup>c</sup> Pazienti con esperienza di dolore e dolorabilità all'orecchio.

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello nei bambini altrimenti sani.

Ulteriori segnalazioni successive alla commercializzazione su reazioni avverse gravi selezionate:

*Disturbi del sistema immunitario*

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

*Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso*

Frequenza non nota: l'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu, ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

*Patologie dell'occhio*

Frequenza non nota: disturbi visivi.

*Patologie cardiache*

Frequenza non nota: aritmia cardiaca.

*Patologie gastrointestinali*

Frequenza non nota: sanguinamento gastrointestinale, colite emorragica.

### *Patologie epatobiliari*

Frequenza non nota: disordini del sistema epatobiliare, compresi epatite ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Frequenza non nota: reazioni cutanee gravi, compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme ed edema angioneurotico.

### Informazioni aggiuntive su popolazioni particolari:

Non sono state evidenziate differenze cliniche significative nella popolazione dei soggetti anziani controllati che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, comparata con la popolazione adulta di età superiore a 65 anni.

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale, codice ATC: J05AH02

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

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

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

### *Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale*

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).

Il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta ad oseltamivir è stato esaminato durante gli studi clinici promossi da Roche. Tutti i pazienti erano portatori di virus resistente ad oseltamivir in maniera transitoria, hanno eliminato il virus normalmente e non hanno mostrato alcun peggioramento della condizione clinica.

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Bambini (1-12 anni)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4%)

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

La percentuale di insorgenza della resistenza può essere più elevata nei gruppi di età più giovane e nei pazienti immunosoppressi. Si è visto che virus resistenti ad oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti ad oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali (compresi quelli trovati nelle varianti dell'H5N1).

Le mutazioni che si verificano spontaneamente nell'influenza A/virus H1N1 associate a ridotta sensibilità ad oseltamivir *in vitro*, sono state trovate in pazienti che, sulla base di informazioni riportate, non sono stati esposti ad oseltamivir. La misura della riduzione di sensibilità ad oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare stagionalmente e geograficamente.

#### *Trattamento dell'infezione influenzale*

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

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

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

Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio: nei soggetti anziani ( $\geq 65$  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 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 (CI 95 % 0,6-2,2 giorni;  $p < 0,0001$ ) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

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

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla 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 (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

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

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 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 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 95 %: 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). Nei nuclei familiari dei casi sospettati di 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 95 %: 15,6-79,6; p = 0,0114]).

In accordo ad una 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 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 95 %: 22,0-94,9; p = 0,0206]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi sospettati di infezione (ITTII).

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

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

### *Metabolismo*

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

### *Eliminazione*

L'oseltamivir assorbito è eliminato principalmente (> 90 %) tramite conversione a oseltamivir carbossilato. Esso non viene ulteriormente metabolizzato ed è eliminato nelle urine. Nella maggior parte dei soggetti le concentrazioni plasmatiche massime dell'oseltamivir carbossilato si riducono con un'emivita compresa tra 6 e 10 ore. Il metabolita attivo è interamente eliminato tramite escrezione

renale. La clearance renale (18,8 l/h) supera la velocità di filtrazione glomerulare (7,5 l/h) indicando che oltre alla filtrazione glomerulare si verifica anche la secrezione tubulare. Meno del 20 % della dose orale radiomarcata è eliminato nelle feci.

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Anziani*

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

#### *Bambini*

La farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini 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 di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

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

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

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre- 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. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

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

La possibilità di una sensibilizzazione cutanea all'oseltamivir è stata osservata in un test di "massimizzazione" nelle cavie. Circa il 50 % degli animali trattati con il principio attivo non formulato

mostrava eritema dopo challenge degli animali indotti. Nei conigli è stata notata un'irritazione reversibile degli occhi.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *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**

5 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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

EU/1/02/222/001

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

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002  
Data dell'ultimo rinnovo: 20 giugno 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tamiflu 12 mg/ml polvere per sospensione orale.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di polvere per sospensione orale contiene oseltamivir fosfato equivalente 30 mg di oseltamivir.

Dopo ricostituzione, ciascun ml di sospensione contiene 12 mg di oseltamivir.

Un flacone di sospensione ricostituita (75 ml) contiene 900 mg di principio attivo (oseltamivir).

Un flacone da 30 g di Tamiflu polvere per sospensione orale contiene 25,713 g di sorbitolo. Una dose da 45 mg di oseltamivir somministrata due volte al giorno fornisce 2,6 g di sorbitolo.

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*

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

- Prevenzione post-esposizione negli individui di un 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 un anno di età o più.

#### Tamiflu non è un sostituto della vaccinazione antinfluenzale.

L'uso di antivirali per il trattamento e la prevenzione dell'influenza deve essere basato sulle raccomandazioni ufficiali. Decisioni che riguardano l'uso di antivirali per il trattamento e la profilassi devono tenere in considerazione ciò che si conosce circa le caratteristiche dei virus influenzali circolanti e l'impatto della malattia nelle diverse aree geografiche e nelle varie popolazioni di pazienti.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tamiflu sospensione e Tamiflu capsule sono formulazioni bioequivalenti. Le dosi di 75 mg possono essere somministrate 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 da 30 mg più una dose da 45 mg di sospensione.

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

L'uso di Tamiflu non è raccomandato nei bambini di età inferiore a un anno a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e efficacia (vedere paragrafo 5.3).

### *Trattamento dell'influenza*

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

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per i bambini dai 2 ai 12 anni di età: la dose raccomandata di Tamiflu sospensione orale è indicata nella tabella sottostante. Sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione.

Si raccomandano i seguenti dosaggi, rapportati al peso :

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

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

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

### *Prevenzione dell'influenza*

#### *Prevenzione post-esposizione*

Per gli adolescenti (dai 13 ai 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. La terapia deve iniziare al più presto possibile, entro due giorni dall'esposizione a un individuo infetto.

Per i lattanti di età superiore ad 1 anno e per bambini dai 2 ai 12 anni di età: sono disponibili Tamiflu 30 mg e 45 mg capsule come alternativa alla dose raccomandata di Tamiflu sospensione.

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

<b>Peso corporeo</b>	<b>Dose raccomandata per 10 giorni</b>
≤ 15 kg	30 mg una volta al giorno
> 15 kg fino a 23 kg	45 mg una volta al giorno
> 23 kg fino a 40 kg	60 mg una volta al giorno
> 40 kg	75 mg una volta al giorno

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

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

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.

#### 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.

#### 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 pediatriche con alterazioni della funzionalità epatica.

##### *Insufficienza renale*

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

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

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

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

##### *Anziani*

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

##### *Bambini*

Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La sicurezza e l'efficacia di oseltamivir per il trattamento e la prevenzione dell'influenza nei bambini di età inferiore a un anno non sono state definite (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

##### *Grave insufficienza renale*

Si raccomanda la modifica del dosaggio sia per il trattamento che per la prevenzione negli adulti con grave insufficienza renale. Non sono disponibili sufficienti dati clinici in bambini con insufficienza renale per poter fornire raccomandazioni relative al dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Questo farmaco contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

#### 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), indicano che sono improbabili interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso questi meccanismi. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio durante la co-somministrazione di probenecid in pazienti con normale funzionalità renale. La somministrazione contemporanea di probenecid, un potente inibitore della via anionica della secrezione tubulare renale, fa aumentare di circa 2 volte l'esposizione al metabolita attivo di oseltamivir.

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

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

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

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di oseltamivir in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Oseltamivir non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre giustifichi il potenziale rischio per il feto.

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza complessivo di Tamiflu è basato sui dati relativi a oltre 2107 pazienti adulti e 1032 pazienti in età pediatrica in terapia per l'influenza, e sui dati relativi a oltre 2914 pazienti adulti e 99 pazienti in età pediatrica in trattamento con Tamiflu per la profilassi dell'influenza nell'ambito di studi clinici. Negli adulti, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate sono state vomito e nausea negli studi sul trattamento, nausea e cefalea negli studi sulla prevenzione. La maggior parte di queste reazioni avverse da farmaco è stata riportata 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 da farmaco riportata con maggiore frequenza è stata il vomito.

Le reazioni avverse da farmaco elencate nella tabella sottostante rientrano nelle seguenti categorie: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaco sono state inserite nella categoria appropriata nelle tabelle in base all'analisi unificata condotta sugli studi clinici. All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse da farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

**Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1\%$  nel gruppo di oseltamivir) negli studi sull'uso di Tamiflu nel trattamento e nella prevenzione dell'influenza negli adulti e negli adolescenti o derivanti da segnalazioni successive alla commercializzazione**

Classificazione sistemica organica Categoria di frequenza Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Infezioni ed infestazioni</b> <i>Comuni:</i>				
Bronchite	4 %	5 %	1 %	1 %
Bronchite acuta	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Infezioni del tratto respiratorio superiore	0 %	0 %	8 %	8 %
<b>Disturbi psichiatrici</b> <i>Non comuni:</i>				
Allucinazioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Prevenzione	
	Oseltamivir 75 mg 2 volte al giorno (n = 1057)	Placebo (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg/die (n = 1480)	Placebo (n = 1434)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
<i>Molto comuni:</i> Cefalea	2 %	2 %	20 %	18 %
<i>Comuni:</i> Insonnia	1 %	1 %	1 %	1 %
<i>Non comuni:</i> Convulsioni <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				
<i>Comuni:</i> Vertigini	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
<i>Comuni:</i> Tosse	1 %	1 %	6 %	6 %
Rinorrea	< 1 %	0 %	2 %	1 %
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
<i>Molto comuni:</i> Nausea <sup>b,c</sup>	11 %	7 %	8 %	4 %
<i>Comuni:</i> Vomito <sup>c</sup>	8 %	3 %	2 %	1 %
Dolori addominali	2 %	2 %	2 %	2 %
Diarrea	6 %	8 %	3 %	3 %
Dispepsia	1 %	1 %	2 %	2 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
<i>Non comuni:</i> Dermatite <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Rash cutaneo <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Orticaria <sup>a</sup>	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Eczema <sup>a</sup>	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
<b>Patologie sistemiche</b>				
<i>Comuni:</i> Capogiro	2 %	3 %	2 %	2 %
Stanchezza	1 %	1 %	8 %	8 %
Dolore	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

<sup>a</sup> Questi sono eventi identificati nelle segnalazioni successive alla commercializzazione. Erano stati evidenziati anche negli studi clinici unificati con un'incidenza presentata nella tabella precedente.

<sup>b</sup> Soggetti che hanno riferito solo nausea; esclusi i soggetti con nausea associata a vomito.

<sup>c</sup> Differenza statisticamente significativa tra i gruppi placebo e oseltamivir.

#### Trattamento e prevenzione dell'influenza nei bambini:

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

**Reazioni avverse da farmaco più frequenti ( $\geq 1\%$  nel gruppo oseltamivir negli studi di trattamento e  $\geq 10\%$  nel gruppo oseltamivir negli studi di prevenzione) nei bambini**

Classificazione sistemica organica <i>Categoria di frequenza</i> Reazione avversa da farmaco	Percentuale di pazienti con ADR			
	Trattamento		Trattamento	Prevenzione <sup>a</sup>
	Oseltamivir 2 mg/kg 2 volte al giorno (n = 515)	Placebo (n = 517)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 158)	Oseltamivir da 30 a 75 mg <sup>b</sup> (n = 99)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
<i>Comuni:</i>				
Polmonite	2 %	3 %	0 %	0 %
Sinusite	2 %	3 %	0 %	0 %
Bronchite	2 %	2 %	2 %	0 %
Otite media	9 %	11 %	1 %	2 %
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				
<i>Comuni:</i>				
Linfoadenopatia	1 %	2 %	< 1 %	0 %
<b>Patologie toraciche, respiratorie e mediastiniche</b>				
<i>Comuni:</i>				
Asma (anche aggravata)	4 %	4 %	0 %	1 %
Epistassi	3 %	3 %	1 %	1 %
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
<i>Molto comuni:</i>				
Vomito	15 %	9 %	20 %	10 %
Diarrea	10 %	11 %	3 %	1 %
<i>Comuni:</i>				
Nausea	3 %	4 %	6 %	4 %
Dolore addominale	5 %	4 %	2 %	1 %
<b>Patologie dell'occhio</b>				
<i>Comuni:</i>				
Congiuntivite	1 %	< 1 %	0 %	0 %
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				
<i>Comuni:</i>				
Disturbi a carico dell'orecchio <sup>c</sup>	2 %	1 %	0 %	0 %
Disturbi a carico della membrana del timpano	1 %	1 %	0 %	0 %
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
<i>Comuni:</i>				
Dermatite	1 %	2 %	< 1 %	0 %

<sup>a</sup> Lo studio sulla prevenzione non conteneva un braccio placebo, era cioè uno studio non controllato.

<sup>b</sup> Dose unitaria = dosaggio basato sul peso (vedere paragrafo 4.2).

<sup>c</sup> Pazienti con esperienza di dolore e dolorabilità all'orecchio.

In generale, il profilo degli eventi avversi nei bambini con asma bronchiale preesistente è stato qualitativamente simile a quello nei bambini altrimenti sani.

Ulteriori segnalazioni successive alla commercializzazione su reazioni avverse gravi selezionate:

*Disturbi del sistema immunitario*

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

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

Frequenza non nota: l'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Nei pazienti con influenza che hanno ricevuto Tamiflu, ci sono state delle segnalazioni successive alla commercializzazione relative a convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

#### *Patologie dell'occhio*

Frequenza non nota: disturbi visivi.

#### *Patologie cardiache*

Frequenza non nota: aritmia cardiaca.

#### *Patologie gastrointestinali*

Frequenza non nota: sanguinamento gastrointestinale, colite emorragica.

#### *Patologie epatobiliari*

Frequenza non nota: disordini del sistema epatobiliare, compresi epatite ed enzimi epatici elevati in pazienti con malattia simil-influenzale. Questi casi includono epatite fulminante fatale/ insufficienza epatica.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Frequenza non nota: reazioni cutanee gravi, compresa sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme ed edema angioneurotico.

#### Informazioni addizionali su popolazioni particolari:

Non sono state evidenziate differenze cliniche significative nella popolazione dei soggetti anziani controllati che hanno ricevuto oseltamivir o placebo, comparata con la popolazione adulta di età superiore a 65 anni.

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale, codice ATC: J05AH02

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

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

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

#### *Ridotta sensibilità della neuraminidasi virale*

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).

Il rischio di insorgenza di virus influenzali con ridotta sensibilità o resistenza netta ad oseltamivir è stato esaminato durante gli studi clinici promossi da Roche. Tutti i pazienti erano portatori di virus resistente ad oseltamivir in maniera transitoria, hanno eliminato il virus normalmente e non hanno mostrato alcun peggioramento della condizione clinica.

Popolazione di pazienti	Pazienti con mutazioni di resistenza (%)	
	Fenotipizzazione*	Genotipizzazione e fenotipizzazione*
Adulti e adolescenti	4/1245 (0,32 %)	5/1245 (0,4 %)
Bambini (1-12 anni)	19/464 (4,1 %)	25/464 (5,4%)

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

La percentuale di insorgenza della resistenza può essere più elevata nei gruppi di età più giovane e nei pazienti immunosoppressi. Si è visto che virus resistenti ad oseltamivir isolati da pazienti trattati con oseltamivir e ceppi di laboratorio di virus influenzali resistenti ad oseltamivir contengono mutazioni nelle neuraminidasi N1 e N2. Le mutazioni che determinano resistenza tendono a essere specifiche per i sottotipi virali (compresi quelli trovati nelle varianti dell'H5N1).

Le mutazioni che si verificano spontaneamente nell'influenza A/virus H1N1 associate a ridotta sensibilità ad oseltamivir *in vitro*, sono state trovate in pazienti che, sulla base di informazioni riportate, non sono stati esposti ad oseltamivir. La misura della riduzione di sensibilità ad oseltamivir e la prevalenza di questi virus sembra variare stagionalmente e geograficamente.

#### *Trattamento dell'infezione influenzale*

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

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

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

Trattamento dell'influenza in popolazioni ad alto rischio: nei soggetti anziani ( $\geq 65$  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 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 (CI 95 % 0,6-2,2 giorni;  $p < 0,0001$ ) rispetto al placebo. Oseltamivir ha ridotto l'incidenza dell'otite media acuta dal 26,5 % (53/200) nel gruppo placebo al 16 % (29/183) nei bambini trattati con oseltamivir ( $p = 0,013$ ).

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

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

#### *Prevenzione dell'influenza*

L'efficacia di oseltamivir nella prevenzione della malattia influenzale a trasmissione naturale è stata dimostrata in uno studio sulla 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 (NNT) per prevenire un caso di malattia influenzale è variabile.

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

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 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 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 95 %: 26,0-81,2;  $p = 0,0042$ ]). Nei nuclei familiari dei casi sospettati di 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 95 %: 15,6-79,6;  $p = 0,0114$ ]).

In accordo ad una 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 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 95 %: 22,0-94,9;  $p = 0,0206$ ]). L'NNT per la popolazione pediatrica totale è stato pari a 9 (IC 95 %: 7-24) in tutta la popolazione (ITT) e 8 (IC 95 %: 6, limite superiore non stimabile) nei contatti pediatrici dei casi sospettati di infezione (ITTII).

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

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

metabolita attivo sono proporzionali alla dose e non sono influenzate dalla concomitante assunzione di cibo.

#### *Distribuzione*

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

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

#### *Metabolismo*

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

#### *Eliminazione*

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

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Anziani*

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

#### *Bambini*

La farmacocinetica di oseltamivir è stata valutata in studi farmacocinetici con dose singola in bambini 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 di età superiore a 12 anni è simile a quella degli adulti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi di teratologia sono stati condotti nei ratti e nei conigli fino a dosi, rispettivamente, di 1500 mg/kg/die e 500 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo fetale. Uno studio sulla fertilità nel ratto con un dosaggio fino a 1500 mg/kg/die non ha evidenziato effetti indesiderati su nessuno dei due sessi. In studi pre- 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. Nei ratti e nei conigli l'esposizione del feto era approssimativamente pari al 15-20 % di quella della madre.

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Polvere per sospensione orale:*

Sorbitolo (E420)

sodio citrato diidrato (E331(a))

gomma xantano (E415)

sodio benzoato (E211)

saccarina sodica (E954)

titanio 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**

2 anni per la polvere per sospensione orale.

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

Polvere: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Dopo ricostituzione, la sospensione può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per 10 giorni o in frigorifero (2°C - 8°C) per 17 giorni.

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

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

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

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

#### **Preparazione della sospensione orale**

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

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

Il medicinale non utilizzato ed 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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

EU/1/02/222/002

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

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 20 giugno 2007

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà ad inviare le Relazioni Periodiche di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) ogni anno (chiusura dei dati: 21 settembre), se non diversamente specificato dal CHMP.

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP) aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo PSUR.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore.
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- su richiesta dell'EMA.

**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

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

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

**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

**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 Ltd.

**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

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

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

**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

**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 Ltd.

**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

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

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

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

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

**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

**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 Ltd.

**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 12 mg/ml polvere per sospensione orale  
Oseltamivir

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

1 flacone con 30 g di polvere per sospensione orale contiene 900 mg di oseltamivir. Il volume finale del flacone dopo ricostituzione con 52 ml di acqua è 75 ml. Ciascun ml di sospensione contiene 12 mg di oseltamivir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche sorbitolo e sodio benzoato.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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

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

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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, la sospensione può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25°C)  
per 10 giorni o in frigorifero (2°C - 8°C) per 17 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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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

EU/1/02/222/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

tamiflu

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

**Etichetta del flacone**

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

Tamiflu 12 mg/ml polvere per sospensione orale  
Oseltamivir

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

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

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

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

**6. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche sorbitolo e sodio benzoato

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

**8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Polvere: conservare a temperatura inferiore a 30°C  
Dopo ricostituzione, la sospensione può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per 10 giorni o in frigorifero (2°C - 8°C) per 17 giorni

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Tamiflu 30 mg capsule rigide**

**Tamiflu 45 mg capsule rigide**

Oseltamivir

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

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

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

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

### **2. PRIMA DI PRENDERE TAMIFLU**

#### **Non prenda Tamiflu**

- se è allergico (ipersensibile) a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu.

#### **Faccia particolare attenzione con Tamiflu**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico sappia se lei

- è allergico ad altri medicinali
- è affetto da qualche malattia renale

#### **Assunzione di Tamiflu con altri medicinali**

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

Tamiflu può essere preso con paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina). Non si ritiene che Tamiflu alteri l'efficacia di qualsiasi altro medicinale.

### **Ci sono interazioni con la vaccinazione antinfluenzale?**

**Tamiflu non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale.** Tamiflu non modifica l'efficacia del vaccino antinfluenzale. Il medico può prescrivere Tamiflu anche se lei si è sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale.

### **Assunzione di Tamiflu con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

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

## **3. COME PRENDERE TAMIFLU**

Prenda sempre Tamiflu seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda Tamiflu appena le viene prescritto poiché ciò la aiuterà a rallentare la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo.

Deglutisca le capsule di Tamiflu intere con acqua. Non rompa o mastichi le capsule di Tamiflu.

La dose abituale è la seguente:

#### ***Trattamento***

Adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e adulti: le capsule da 30 mg e da 45 mg possono essere utilizzate da adulti e adolescenti in alternativa alle capsule da 75 mg.

Per il trattamento dell'influenza prenda una capsula da 30 mg e una da 45 mg subito dopo aver ottenuto la prescrizione medica e poi una capsula da 30 mg e una da 45 mg due volte al giorno (di solito è opportuno prenderne una da 30 mg e una da 45 mg al mattino e una da 30 mg e una da 45 mg alla sera per cinque giorni). Anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio, è importante completare l'intero ciclo di 5 giorni.

Lattanti di 1 anno di età e di età superiore e bambini dai 2 ai 12 anni di età: può essere usata la sospensione anziché le capsule.

I bambini di peso > 40 Kg e che sono in grado di deglutire le capsule, possono prendere una dose di Tamiflu capsule da 75 mg due volte al giorno per 5 giorni.

Deve somministrare al bambino il numero di capsule prescritto dal medico.

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

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

### **Prevenzione**

Tamiflu può essere usato anche per la prevenzione dell'influenza, a seguito dell'esposizione ad un individuo infetto, come ad esempio un componente della famiglia.

#### Adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e adulti:

le capsule da 30 mg e da 45 mg possono essere utilizzate da adulti e adolescenti in alternativa alle capsule da 75 mg.

Tamiflu deve essere assunto una volta al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

Lattanti di 1 anno età e di età superiore e bambini dai 2 ai 12 anni di età: può essere usata la sospensione anziché le capsule.

La dose usuale per la prevenzione dell'influenza nei bambini dipende dal peso corporeo del bambino (vedere tabella sottostante):

<b>Peso corporeo</b>	<b>Dose raccomandata per 10 giorni (Prevenzione)</b>
Minore o uguale a 15 kg	30 mg una volta al giorno
Superiore a 15 kg e fino a 23 kg	45 mg una volta al giorno
Superiore a 23 kg e fino a 40 kg	60 mg una volta al giorno
Superiore a 40 kg	75 mg una volta al giorno (75 mg sono costituiti da una dose da 30 mg più una dose da 45 mg)

Il medico le consiglierà per quanto tempo deve continuare a prendere Tamiflu, se le è stato prescritto per prevenire l'influenza.

### **Se prende più Tamiflu di quanto deve**

Consulti immediatamente il medico o il farmacista.

### **Se 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 Tamiflu viene interrotto prima del parere del medico. Se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza.

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Tamiflu può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

## - **Effetti indesiderati comuni di Tamiflu**

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

## - **Effetti indesiderati meno comuni di Tamiflu**

### **Adulti e adolescenti (bambini di 13 anni di età o più)**

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono sensazione di pienezza del tratto addominale superiore, sanguinamento nel tratto gastrointestinale, bronchite, infezioni del tratto respiratorio superiore, capogiri, affaticamento, disturbi del sonno, reazioni cutanee, anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave, disturbi visivi e anomalie del ritmo cardiaco.

L'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi come convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

### **Bambini (età compresa tra 1 e 12 anni)**

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono infiammazione dell'orecchio, infiammazione dei polmoni, sinusite, bronchite, peggioramento di asma preesistente, sanguinamento del naso, disturbi all'orecchio, infiammazione della pelle, ingrossamento dei linfonodi, congiuntivite, disturbi visivi e anomalie del ritmo cardiaco.

*Se lei o suo figlio vi ammalate spesso, informi il medico. Deve informare il medico anche se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste.*

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

## **5. COME CONSERVARE TAMIFLU**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non vi sono condizioni speciali per la conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Tamiflu

- Il principio attivo è oseltamivir fosfato (30 mg e 45 mg di oseltamivir in ogni capsula rigida).
- Gli eccipienti sono:  
contenuto della capsula, 30 mg e 45 mg: amido pregelatinizzato, talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato  
involucro della capsula, capsule da 30 mg: gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), e titanio diossido (E171)  
involucro della capsula, capsule da 45 mg: gelatina, ossido di ferro nero (E172) e titanio diossido (E171)  
inchiostro della stampa, capsule da 30 mg e 45 mg: 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.

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.

Capsule rigide di Tamiflu da 30 mg e da 45 mg sono disponibili in confezioni da 10.

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Magyarország**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Tamiflu 75 mg capsule rigide Oseltamivir

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

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

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

#### **2. PRIMA DI PRENDERE TAMIFLU**

##### **Non prenda Tamiflu**

- se è allergico (ipersensibile) a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu.

##### **Faccia particolare attenzione con Tamiflu**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico sappia se lei

- è allergico ad altri medicinali
- è affetto da qualche malattia renale

##### **Assunzione di Tamiflu con altri medicinali**

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

Tamiflu può essere preso con paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina). Non si ritiene che Tamiflu alteri l'efficacia di qualsiasi altro medicinale.

### **Ci sono interazioni con la vaccinazione antinfluenzale?**

**Tamiflu non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale.** Tamiflu non modifica l'efficacia del vaccino antinfluenzale. Il medico può prescrivere Tamiflu anche se lei si è sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale.

### **Assunzione di Tamiflu con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

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

## **3. COME PRENDERE TAMIFLU**

Prenda sempre Tamiflu seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda Tamiflu appena le viene prescritto poiché ciò la aiuterà a rallentare la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo.

Deglutisca le capsule di Tamiflu intere con acqua. Non rompa o mastichi le capsule di Tamiflu.

La dose abituale è la seguente:

#### ***Trattamento***

Adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e adulti: per il trattamento dell'influenza prenda una capsula subito dopo aver ottenuto la prescrizione medica e poi una capsula due volte al giorno (di solito è opportuno prenderne una al mattino e una alla sera per cinque giorni). Anche se inizia rapidamente a sentirsi meglio, è importante completare l'intero ciclo di 5 giorni.

Le capsule da 30 mg e 45 mg possono essere utilizzate da adulti e adolescenti in alternativa alle capsule da 75 mg.

Lattanti di 1 anno di età e di età superiore e bambini dai 2 ai 12 anni di età: possono essere usati Tamiflu sospensione o, in alternativa, capsule da 30 mg e 45 mg.

I bambini di peso > 40 Kg e che sono in grado di deglutire le capsule, possono prendere Tamiflu capsule da 75 mg due volte al giorno per 5 giorni.

#### ***Prevenzione***

Tamiflu può essere usato anche per la prevenzione dell'influenza, a seguito dell'esposizione ad un individuo infetto, come ad esempio un componente della famiglia.

Adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e adulti: quando usato per prevenire l'influenza, a seguito dell'esposizione ad un individuo infetto, come ad esempio un componente della famiglia, Tamiflu deve essere assunto una volta al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

Lattanti di 1 anno di età e di età superiore e bambini dai 2 ai 12 anni di età: possono essere usati Tamiflu sospensione o, in alternativa, capsule da 30 mg e 45 mg.

I bambini di peso > 40 Kg e che sono in grado di deglutire le capsule possono prendere Tamiflu capsule da 75 mg una volta al giorno per 10 giorni.

Il medico le consiglierà per quanto tempo deve continuare a prendere Tamiflu, se le è stato prescritto per prevenire l'influenza.

### **Se prende più Tamiflu di quanto deve**

Consulti immediatamente il medico o il farmacista.

### **Se 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 Tamiflu viene interrotto prima del parere del medico. Se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza.

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Tamiflu può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **- Effetti indesiderati comuni di Tamiflu**

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

### **- Effetti indesiderati meno comuni di Tamiflu**

#### **Adulti e adolescenti (bambini di 13 anni di età o più)**

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono sensazione di pienezza del tratto addominale superiore, sanguinamento nel tratto gastrointestinale, bronchite, infezioni del tratto respiratorio superiore, capogiri, affaticamento, disturbi del sonno, reazioni cutanee, anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave, disturbi visivi e anomalie del ritmo cardiaco.

L'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi come convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

### **Bambini (età compresa tra 1 e 12 anni)**

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono infiammazione dell'orecchio, infiammazione dei polmoni, sinusite, bronchite, peggioramento di asma preesistente, sanguinamento del naso, disturbi all'orecchio, infiammazione della pelle, ingrossamento dei linfonodi, congiuntivite, disturbi visivi e anomalie del ritmo cardiaco.

*Se lei o suo figlio vi ammalate spesso, informi il medico. Deve informare il medico anche se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste.*

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

## **5. COME CONSERVARE TAMIFLU**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non vi sono condizioni speciali per la conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Tamiflu**

- Il principio attivo è oseltamivir fosfato (75 mg di oseltamivir in ogni capsula rigida).
- Gli eccipienti sono:  
contenuto della capsula: amido pregelatinizzato, talco, povidone, croscarmellosa sodica e sodio stearil fumarato  
involucro della capsula: gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e titanio diossido (E171)  
inchiostro della stampa: gommalacca (E904), titanio diossido (E171) e indigotina (E132).

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

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.

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

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 7 039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Tamiflu 12 mg/ml polvere per sospensione orale Oseltamivir

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

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

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

#### **2. PRIMA DI PRENDERE TAMIFLU**

##### **Non prenda Tamiflu**

- se è allergico (ipersensibile) a oseltamivir o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Tamiflu.

##### **Faccia particolare attenzione con Tamiflu**

Prima di prendere Tamiflu si assicuri che il medico sappia se lei

- è allergico ad altri medicinali
- è affetto da qualche malattia renale

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

##### **Assunzione di Tamiflu con altri medicinali**

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

Tamiflu può essere preso con paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico (Aspirina). Non si ritiene che Tamiflu alteri l'efficacia di qualsiasi altro medicinale.

### **Ci sono interazioni con la vaccinazione antinfluenzale?**

**Tamiflu non sostituisce la vaccinazione antinfluenzale.** Tamiflu non modifica l'efficacia del vaccino antinfluenzale. Il medico può prescrivere Tamiflu anche se lei si è sottoposto alla vaccinazione antinfluenzale.

### **Assunzione di Tamiflu con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

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

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Tamiflu**

Prima di prendere Tamiflu, si assicuri che il suo medico sappia se lei ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio.

Questo medicinale contiene sorbitolo che è una forma di fruttosio.

## **3. COME PRENDERE TAMIFLU**

Prenda sempre Tamiflu seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda Tamiflu appena le viene prescritto poiché ciò la aiuterà a rallentare la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo.

La dose abituale è la seguente:

### **Quanto Tamiflu deve essere dato ai lattanti di 1 anno di età e di età superiore e ai bambini dai 2 ai 12 anni di età**

#### **Trattamento**

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

Le capsule da 30 mg e 45 mg possono essere utilizzate come alternativa alla sospensione.

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

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

### **Prevenzione**

Tamiflu può essere usato anche per la prevenzione dell'influenza, a seguito dell'esposizione ad un individuo infetto, come ad esempio un componente della famiglia.

Le capsule da 30 mg e 45 mg possono essere utilizzate come alternativa alla sospensione.

Tamiflu deve essere assunto una volta al giorno per 10 giorni. La miglior cosa è prendere questa dose al mattino con la colazione.

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

<b>Peso corporeo</b>	<b>Dose raccomandata per 10 giorni (Prevenzione)</b>
Minore o uguale a 15 kg	30 mg una volta al giorno
Superiore a 15 kg e fino a 23 kg	45 mg una volta al giorno
Superiore a 23 kg e fino a 40 kg	60 mg una volta al giorno
Superiore a 40 kg	75 mg una volta al giorno (75 mg sono costituiti da una dose da 30 mg più una dose da 45 mg)

Bambini di peso > 40 kg e che possono deglutire le capsule possono prendere Tamiflu da 75 mg capsule una volta al giorno per 10 giorni.

Il medico le consiglierà per quanto tempo deve continuare a prendere Tamiflu se le è stato prescritto per prevenire l'influenza.

### **Quanto Tamiflu deve essere dato agli adolescenti (dai 13 ai 17 anni di età) e agli adulti**

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

Le capsule da 30 mg e 45 mg possono essere utilizzate come alternativa alla sospensione.

### **Trattamento**

Solitamente, il medico le prescriverà una dose di 75 mg di Tamiflu due volte al giorno per 5 giorni.

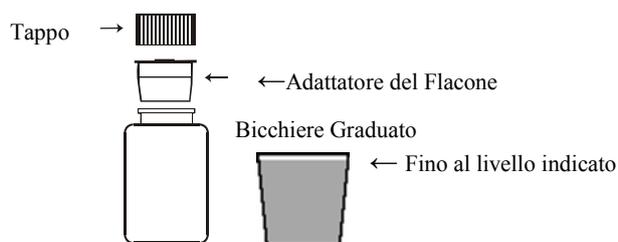
### **Prevenzione**

Solitamente, il medico le prescriverà una dose di 75 mg di Tamiflu una volta al giorno per 10 giorni. Il medico le consiglierà per quanto tempo è necessario che lei prenda Tamiflu.

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

#### **a) COME PREPARARE LA SOSPENSIONE ORALE**

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

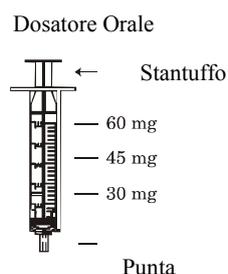


**Figura 1**

1. Picchietti gentilmente il flacone chiuso diverse volte per disperdere la polvere.
2. Misuri 52 ml di acqua riempiendo il bicchiere graduato fino al livello indicato (il bicchiere graduato è incluso nella confezione). **Usi sempre 52 ml di acqua**, indipendentemente dalla dose raccomandata che sta per prendere.
3. Versi tutti i 52 ml di acqua nel flacone, richiuda il flacone e agiti bene il flacone chiuso per 15 secondi.
4. Rimuova il tappo e inserisca l'adattatore nel collo del flacone.
5. Metta saldamente il tappo sul flacone che ora ha incluso l'adattatore. Questo assicurerà che l'adattatore sia inserito nel flacone nella posizione corretta.

## **b) COME MISURARE E SOMMINISTRARE UNA DOSE DI SOSPENSIONE ORALE**

**Agiti bene la sospensione orale di Tamiflu prima dell'uso!**



**Figura 2**



**Figura 3**

### **Come misurare la corretta quantità di sospensione:**

1. Agiti bene il flacone chiuso di Tamiflu sospensione orale prima dell'uso.
2. Prenda il dosatore (vedere figura 2) e spinga lo stantuffo fino in fondo verso la punta del dosatore. Per misurare la dose corretta usi sempre il dosatore fornito con il medicinale.
3. Tolga il tappo dal flacone della sospensione orale.
4. Inserisca la punta del dosatore nell'adattatore del flacone.
5. Capovolga l'insieme (flacone più dosatore) (vedere figura 3).
6. Tiri lentamente lo stantuffo fino alla tacca che indica la dose necessaria.
7. Raddrizzi l'insieme.
8. Rimuova lentamente il dosatore dal flacone.
9. Rilasci la sospensione direttamente in bocca premendo lo stantuffo del dosatore. Deglutisca il medicinale. Può bere o mangiare qualcosa dopo aver preso il medicinale.
10. Subito dopo la somministrazione, smonti il dosatore e sciacqui entrambi i componenti del dosatore con acqua corrente.

### **Se prende più Tamiflu di quanto deve**

Consulti immediatamente il medico o il farmacista.

## **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 Tamiflu viene interrotto prima del parere del medico. Se Tamiflu viene interrotto prima di quando le ha detto il medico, possono ricomparire i sintomi dell'influenza.

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

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Tamiflu può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **- Effetti indesiderati comuni di Tamiflu**

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

### **- Effetti indesiderati meno comuni di Tamiflu**

#### **Adulti e adolescenti (bambini di 13 anni di età o più)**

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono sensazione di pienezza del tratto addominale superiore, sanguinamento nel tratto gastrointestinale, bronchite, infezioni del tratto respiratorio superiore, capogiri, affaticamento, disturbi del sonno, reazioni cutanee, anomalie della funzionalità del fegato di entità da lieve a grave, disturbi visivi e anomalie del ritmo cardiaco.

L'influenza può essere associata ad una varietà di sintomi neurologici e comportamentali che possono includere eventi quali allucinazioni, delirio 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 grave patologia evidente.

Durante il trattamento con Tamiflu, sono stati segnalati eventi come convulsioni e delirio (compresi sintomi quali alterato livello di coscienza, confusione, comportamento anomalo, delusione, allucinazioni, agitazione, ansietà, incubi), in casi rari esitati in lesioni accidentali 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 anche segnalati in pazienti con influenza che non avevano assunto Tamiflu.

#### **Bambini (età compresa tra 1 e 12 anni)**

Altri effetti indesiderati meno comuni, che possono anche essere causati dall'influenza, sono infiammazione dell'orecchio, infiammazione dei polmoni, sinusite, bronchite, peggioramento di asma preesistente, sanguinamento del naso, disturbi all'orecchio, infiammazione della pelle, ingrossamento dei linfonodi, congiuntivite, disturbi visivi e anomalie del ritmo cardiaco.

***Se lei o suo figlio vi ammalate spesso, informi il medico. Deve informare il medico anche se i sintomi dell'influenza peggiorano o se la febbre persiste.***

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

## 5. COME CONSERVARE TAMIFLU

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Tamiflu polvere per sospensione orale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone 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, la sospensione può essere conservata a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per 10 giorni o in frigorifero (2°C - 8°C) per 17 giorni.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Tamiflu

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

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

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

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

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

Per i dettagli su come preparare la sospensione orale e su come misurare e prendere il medicinale, leggere il paragrafo 3, "Come preparare Tamiflu".

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

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**  
UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Questo foglio è stato approvato l’ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.