

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 30 mg σκληρό καψάκιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει oseltamivir phosphate, ισοδύναμο με 30 mg oseltamivir. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Το σκληρό καψάκιο έχει ελαφρά κίτρινο αδιαφανές σώμα με την ένδειξη “ROCHE” και ελαφρά κίτρινο αδιαφανές κάλυμμα και φέρει την εκτύπωση “30 mg”. Οι εκτυπώσεις είναι μπλε χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της γρίπης

Σε ασθενείς ηλικίας ενός έτους και μεγαλύτερους που εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα γρίπης, όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα όταν η θεραπεία ξεκινάει μέσα σε δύο μέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτή η ένδειξη βασίζεται σε κλινικές μελέτες φυσιολογικά εμφανιζόμενης γρίπης στις οποίες η επικρατούσα λοίμωξη ήταν γρίπη τύπου A (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης.

Πρόληψη της γρίπης

- Πρόληψη κατόπιν έκθεσης με επαφή με κλινικά διαγνωσθέν περιστατικό γρίπης σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.
- Η κατάλληλη χρήση του Tamiflu για την πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση από τις συνθήκες και τον πληθυσμό ο οποίος χρήζει προφύλαξης. Σε εξαιρετικές περιστάσεις (π.χ., στην περίπτωση που δεν ταυτίζονται τα στελέχη της κυκλοφορούσας γρίπης με αυτά του εμβολίου, και στην περίπτωση πανδημίας), θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη εποχιακή προφύλαξη σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα.

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης.

Η χρήση αντιικών για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις. Για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση των αντιικών για θεραπεία και προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ό,τι είναι γνωστό για τα χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων ιών της γρίπης και η επίδραση της νόσου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς ασθενών.

Βάσει των περιορισμένων φαρμακοκινητικών στοιχείων και στοιχείων ασφάλειας, το Tamiflu μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την υποκείμενη κατάσταση του ασθενούς για να εξασφαλίσει ότι υπάρχει δυνητικό όφελος για το παιδί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια Tamiflu και το εναιώρημα Tamiflu είναι βιοϊσοδύναμες μορφές. Δόσεις των 75 mg μπορεί να χορηγούνται είτε

- ως ένα καψάκιο 75 mg ή
- ως ένα καψάκιο 30 mg και ένα καψάκιο 45 mg ή
- ως μία δόση 30 mg και μία δόση 45 mg εναιωρήματος.

Οι ενήλικες, έφηβοι ή τα παιδιά (> 40 κιλών) που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια μπορούν να λαμβάνουν κατάλληλες δόσεις εναιωρήματος Tamiflu.

Κατά τη διάρκεια καταστάσεων όπου δεν είναι άμεσα διαθέσιμο εμπορικά παρασκευασμένο πόσιμο εναιώρημα Tamiflu, ενήλικες, έφηβοι ή παιδιά που δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια μπορούν να λάβουν τις απαραίτητες δόσεις Tamiflu (βλ. παράγραφο 3 στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης) ανοίγοντας τα καψάκια και χύνοντας το περιεχόμενο των καψακίων σε κατάλληλη, μικρή ποσότητα (1 κουταλάκι του γλυκού μέγιστο) γλυκιάς τροφής όπως κανονικό ή χωρίς ζάχαρη σιρόπι σοκολάτας, μέλι (μόνο για παιδιά δύο ετών ή μεγαλύτερα), καστανή ζάχαρη ή κλασική ζάχαρη διαλυμένη σε νερό, επικαλύψεις για επιδόρπια, συμπυκνωμένο σακχαρούχο γάλα, σάλτσα μήλου ή γιουρτί για την κάλυψη της πικρής γεύσης. Το μίγμα θα πρέπει να αναδεύεται και όλο το περιεχόμενο να δίνεται στον ασθενή. Το μίγμα θα πρέπει να καταπίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του.

Θεραπεία της γρίπης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατόν μέσα στις πρώτες δύο ημέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της γρίπης.

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη από στόματος δόση είναι 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως, για 5 ημέρες.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg και το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμα.

Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα προσαρμοσμένα με βάση το βάρος συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα:

Βάρος Σώματος	Συνιστώμενη δόση για 5 ημέρες
≤ 15 κιλά	30 mg δύο φορές ημερησίως
> 15 κιλά έως 23 κιλά	45 mg δύο φορές ημερησίως
> 23 κιλά έως 40 κιλά	60 mg δύο φορές ημερησίως
> 40 κιλά	75 mg δύο φορές ημερησίως

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν αγωγή στη δοσολογία ενηλίκων των 75 mg καψακίων δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης του εναιωρήματος Tamiflu.

Για παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Αναλόγως της παθογένειας του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης, τα παιδιά μεταξύ 6 και 12 μηνών μπορούν να λάβουν αγωγή με Tamiflu κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης, παρόλο που τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χορήγηση δόσης 3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών οδηγεί σε συγκεντρώσεις φαρμάκου στο πλάσμα στην πλειοψηφία των ασθενών παρόμοιες με αυτές που φαίνεται να είναι κλινικά αποτελεσματικές σε παιδιά ενός έτους ή μεγαλύτερα και σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δοσολογία για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών είναι 3 mg ανά κιλό βάρους σώματος δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες θεραπείας.

Πρόληψη της γρίπης

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη δόση για πρόληψη της γρίπης κατόπιν στενής επαφής με μολυσμένο άτομο είναι 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μέσα σε δύο ημέρες από την έκθεση σε ένα μολυσμένο άτομο.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg και το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμα.

Η συνιστώμενη δόση πρόληψης κατόπιν έκθεσης του Tamiflu είναι:

Βάρος σώματος	Συνιστώμενη δόση για 10 ημέρες
≤ 15 κιλά	30 mg μια φορά ημερησίως
> 15 κιλά έως 23 κιλά	45 mg μια φορά ημερησίως
> 23 κιλά έως 40 κιλά	60 mg μια φορά ημερησίως
> 40 κιλά	75 mg μια φορά ημερησίως

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν πρόληψη με ένα καψάκιο 75mg μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης εναιωρήματος Tamiflu.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη γρίπης κατά τη διάρκεια έξαρσης στην κοινότητα είναι 75 mg oseltamivir μία φορά την ημέρα για μέχρι και 6 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης ούτε για τη θεραπεία, ούτε για την πρόληψη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική διαταραχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Θεραπεία της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη. Οι συνιστώμενες δόσεις περιγράφονται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για θεραπεία
> 30 (ml/min)	75 mg δύο φορές ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως, ή 30 mg εναιωρήματος δύο φορές ημερησίως, ή 30 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Πρόληψη της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για πρόληψη
> 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg κάθε δεύτερη ημέρα, ή 30 mg εναιωρήματος μία φορά ημερησίως, ή 30 mg καψάκια μία φορά ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης εκτός αν υπάρχει απόδειξη σοβαρής νεφρικής βλάβης.

Παιδιά

Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο ενάντια στη νόσο που προκαλείται από τους ιούς της γρίπης. Δεν υπάρχει απόδειξη αποτελεσματικότητας του oseltamivir σε οποιαδήποτε νόσο που προκαλείται από άλλους παράγοντες εκτός από τους ιούς της γρίπης.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία διαθέσιμη σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του oseltamivir για ασθενείς σε οποιαδήποτε κατάσταση επαρκώς σοβαρή ή ασταθή που να απαιτεί την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του oseltamivir είτε στη θεραπεία είτε στην πρόληψη της γρίπης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στη θεραπεία ατόμων με χρόνια καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών μεταξύ των ομάδων θεραπευτικής αγωγής και εικονικού φαρμάκου σ' αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης. Η χρήση του Tamiflu δεν πρέπει να επηρεάζει την αξιολόγηση ατόμων για ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης.

Η προστασία από τη γρίπη διαρκεί μόνο όσο χορηγείται το Tamiflu. Το Tamiflu θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης μόνο όταν αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή δόσης και για τη θεραπεία και για την πρόληψη σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του oseltamivir, όπως η χαμηλή πρωτεϊνική σύνδεση και ο ανεξάρτητος από το CYP 450 και τα συστήματα της γλυκουρονιδάσης μεταβολισμός του (βλ. παράγραφο 5.2), υποδεικνύουν ότι είναι απίθανες κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω αυτών των μηχανισμών.

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν χορηγείται συγχρόνως με προβενεσίδη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης, ενός ισχυρού αναστολέα της ανιονικής οδού της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης, έχει σαν αποτέλεσμα μια περίπου διπλάσια αύξηση στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη του oseltamivir.

Το oseltamivir δεν έχει κινητική αλληλεπίδραση με την αμοξυκιλλίνη, η οποία αποβάλλεται μέσω της ίδιας οδού υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση με το oseltamivir σ' αυτή την οδό είναι ασθενής. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να συμπεριλαμβάνουν ανταγωνισμό για νεφρική σωληναριακή έκκριση, λόγω του γνωστού περιθωρίου ασφάλειας για τις περισσότερες από αυτές τις ουσίες, των χαρακτηριστικών αποβολής του δραστικού μεταβολίτη (σπειραματική διήθηση και ανιονική σωληναριακή έκκριση) και της ικανότητας απέκκρισης αυτών

των οδών. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται oseltamivir σε άτομα όταν λαμβάνουν παράγοντες με στενό θεραπευτικό περιθώριο που εκκρίνονται ταυτόχρονα (π.χ. χλωροπροπαμίδη, μεθοτρεξάτη, φαινυλβουταζόνη).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του oseltamivir ή του κύριου μεταβολίτη όταν το oseltamivir χορηγείται συγχρόνως με παρακεταμόλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σιμετιδίνη ή με αντιόξινα (υδροξείδια μαγνησίου και αλουμινίου και ανθρακικό ασβέστιο).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Ενώ καμία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δεν έχει διεξαχθεί για τη χρήση του oseltamivir στις έγκυες γυναίκες, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία διαθέσιμα από μετεγκριτικές και αναδρομικές αναφορές παρακολούθησης. Αυτά τα στοιχεία σε συνδυασμό με μελέτες σε πειραματόζωα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να λάβουν Tamiflu, εφόσον εξετάσουν τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της εγκύου γυναίκας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Πολύ περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά στα θηλάζοντα βρέφη που λαμβάνουν oseltamivir και στην απέκκριση του oseltamivir στο μητρικό γάλα. Περιορισμένα στοιχεία κατέδειξαν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα, ωστόσο τα επίπεδα ήταν χαμηλά, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποθεραπευτική δόση για το βρέφος. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις πληροφορίες, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της θηλάζουσας γυναίκας, η χορήγηση του oseltamivir μπορεί να εξετασθεί, όταν υπάρχουν σαφή δυνητικά οφέλη για τις θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Tamiflu δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνολική εικόνα ασφάλειας του Tamiflu βασίζεται σε δεδομένα από 2107 ενήλικες και 1032 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή κατά της γρίπης, και σε δεδομένα από 2914 ενήλικες και 99 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν Tamiflu για προφύλαξη από τη γρίπη σε κλινικές δοκιμές. Σε ενήλικες, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος και ναυτία στις μελέτες θεραπείας, και ναυτία και κεφαλαλγία στις μελέτες πρόληψης. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν σε μια μόνο περίπτωση είτε την πρώτη είτε τη δεύτερη ημέρα λήψης της αγωγής και υποχώρησαν αυθόρμητα εντός 1-2 ημερών. Σε παιδιά, η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο έμετος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες υπάγονται στις ακόλουθες κατηγορίες: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες προστίθενται στην αντίστοιχη κατηγορία στον πίνακα σύμφωνα με συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δοκιμών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Θεραπεία και πρόληψη γρίπης σε ενήλικες και εφήβους:

Οι συχνότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ποσοστό $\geq 1\%$ στην ομάδα του oseltamivir) σε Μελέτες του Tamiflu για τη Θεραπεία και Πρόληψη της Γρίπης σε Ενήλικες και Εφήβους ή από την Μετεγκριτική Παρακολούθηση

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές: Βρογχίτιδα Οξεία Βρογχίτιδα Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Ψυχιατρικές διαταραχές Όχι συχνές: Ψευδαίσθηση ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία Συχνές: Αϋπνία Όχι συχνές: Σπασμός ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Ίλιγγος	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές: Βήχας Ρινορροια	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Ναυτία ^{b,c} Συχνές: Έμετος ^c Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσπεψία	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Όχι συχνές: Δερματίτιδα ^a Εξάνθημα ^a Κνίδωση ^a Έκζεμα ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Γενικές διαταραχές Συχνές:				
Ζάλη	2 %	3 %	2 %	2 %
Κόπωση	1 %	1 %	8 %	8 %
Άλγος	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Αυτά είναι συμβάματα που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Αναφέρθηκαν επίσης στις συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με τη συχνότητα εμφάνισης που παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα.

^b Άτομα που εμφάνισαν μόνο ναυτία; εξαιρούνται άτομα που εμφάνισαν ναυτία σε συνδυασμό με έμετο.

^c Η διαφορά μεταξύ των ομάδων εικονικού φαρμάκου και oseltamivir ήταν στατιστικά σημαντική.

Θεραπεία και προφύλαξη της γρίπης σε παιδιά:

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Περισσότερο Συχνές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (≥ 1 % στην ομάδα του oseltamivir στις μελέτες θεραπείας και ≥ 10% στην ομάδα του oseltamivir στη μελέτη προφύλαξης) σε Παιδιά

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές:				
Πνευμονία	2 %	3 %	0 %	0 %
Παραρινοκολπίτιδα	2 %	3 %	0 %	0 %
Βρογχίτιδα	2 %	2 %	2 %	0 %
Μέση ωτίτιδα	9 %	11 %	1 %	2 %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές:				
Λεμφαδενοπάθεια	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:				
Άσθμα (συμπ. επιδεινούμενου)	4 %	4 %	0 %	1 %
Επίσταξη	3 %	3 %	1 %	1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:				
Έμετος	15 %	9 %	20 %	10 %
Διάρροια	10 %	11 %	3 %	1 %
Συχνές:				
Ναυτία	3 %	4 %	6 %	4 %

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δυό φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Κοιλιακό άλγος	5 %	4 %	2 %	1 %
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές: Επιπεφυκίτιδα	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Διαταραχή ώτος ^c Διαταραχή του τυμπανικού υμένα	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού Συχνές: Δερματίτιδα	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Η μελέτη πρόληψης δεν περιείχε σκέλος εικονικού φαρμάκου, δηλ. ήταν μια μη ελεγχόμενη μελέτη.

^b Μονάδα δόσης = δοσολογία εξαρτώμενη από το βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).

^c Οι ασθενείς εμφάνισαν ωτικό άλγος και πόνο.

Γενικά, η εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά με προϋπάρχον βρογχικό άσθμα ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά.

Περαιτέρω δεδομένα μετεγκριτικής παρακολούθησης για επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: η γρίπη μπορεί να συσχετίζεται με μια ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων συμπεριφοράς τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν συμβάματα όπως παραισθήσεις, παραλήρημα, και μη φυσιολογική συμπεριφορά, μερικά περιστατικά εκ των οποίων είχαν μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή εγκεφαλίτιδας ή εγκεφαλοπάθειας αλλά μπορεί να εμφανιστούν χωρίς εμφανή βαριά νόσο.

Σε ασθενείς με γρίπη που λάμβαναν Tamiflu, υπήρξαν μετεγκριτικές αναφορές σπασμών και παραληρήματος (συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, παραληρήματα, ψευδαισθήσεις, διέγερση, άγχος, εφιάλτες), που σε πολύ λίγα περιστατικά είχαν σαν αποτέλεσμα τυχαίο τραυματισμό ή μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα αναφέρθηκαν πρωτίστως μεταξύ παιδιατρικών και εφήβων ασθενών και συχνά είχαν απότομη έναρξη και ταχεία υποχώρηση. Η συμβολή του Tamiflu σε αυτά τα συμβάματα είναι άγνωστη. Τέτοια νευροψυχιατρικά συμβάματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με γρίπη που δεν λάμβαναν Tamiflu.

Οφθαλμικές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: οπτική διαταραχή.

Καρδιακές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: καρδιακή αρρυθμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Άγνωστη συχνότητα: γαστρεντερικές αιμορραγίες και αιμορραγική κολίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστη συχνότητα: διαταραχές του ηπατοχολικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης ηπατίτιδας και αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με νόσο ομοιάζουσα με γρίπη. Αυτά τα περιστατικά περιλαμβάνουν κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με μοιραία κατάληξη / ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστη συχνότητα: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα και αγγειονευρωτικό οίδημα.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στον πληθυσμό ασφάλειας ηλικιωμένων ασθενών οι οποίοι έλαβαν oseltamivir ή εικονικό φάρμακο συγκριτικά με τον πληθυσμό ενηλίκων ηλικίας μέχρι 65 ετών.

Η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους και ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε υγιείς νέους ενήλικες.

Τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας χορήγησης του oseltamivir για τη θεραπεία της γρίπης σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης (οι οποίες περιλαμβάνουν περισσότερα από 2400 παιδιά αυτής της ηλικίας), από βάσεις δεδομένων των επιδημιολογικών ερευνών και από μετεγκριτικές αναφορές υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους είναι παρόμοιο με το ενδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας σε παιδιά ενός έτους και μεγαλύτερα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία. Ωστόσο, οι αναμενόμενες εκδηλώσεις οξείας υπερδοσολογίας θα ήταν ναυτία, με ή χωρίς συνοδευόμενο έμετο, και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή στην περίπτωση υπέρβασης της δόσης. Δεν είναι γνωστό ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό Κωδικός ATC: J05AH02

Το oseltamivir phosphate είναι ένα προ-φάρμακο του δραστικού μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των ενζύμων neuraminidases (νευραμινιδάσες) του ιού της γρίπης, τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες που ανευρίσκονται στην επιφάνεια του λοιμογόνου παράγοντα. Η δράση του ενζύμου νευραμινιδάση του ιού είναι σημαντική τόσο για την είσοδο του ιού σε μη μολυσμένα κύτταρα όσο και για την αποδέσμευση των πρόσφατα δημιουργηθέντων σωματιδίων του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα και για την περαιτέρω εξάπλωση του λοιμογόνου ιού στο σώμα.

Το oseltamivir carboxylate αναστέλλει τις νευραμινιδάσες του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vitro*. Το oseltamivir phosphate αναστέλλει τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης και την αναπαραγωγή αυτού *in vitro*. Το από στόματος χορηγούμενο oseltamivir αναστέλλει την αναπαραγωγή και την παθογένεση του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vivo* σε μοντέλα πειραματόζωων με λοίμωξη από ιό γρίπης σε αντικές εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν στον άνθρωπο με 75 mg δύο φορές ημερησίως.

Η αντιική δραστηριότητα του oseltamivir για τη γρίπη τύπου A και B υποστηρίχθηκε με πειραματικές μελέτες πρόκλησης σε υγιείς εθελοντές.

Οι τιμές IC50 (συγκέντρωση αναστολής του 50 % του ιικού φορτίου) του ενζύμου της νευραμινιδάσης για το oseltamivir για κλινικά απομονωθείσα γρίπη τύπου Α, κυμαίνονταν από 0,1nM μέχρι 1,3nM και για την γρίπη τύπου Β ήταν 2,6 nM. Σε δημοσιευμένες δοκιμές έχουν παρατηρηθεί υψηλότερες τιμές IC50 για τη γρίπη τύπου Β, μέχρι και διάμεσης τιμής 8,5 nM.

Μειωμένη ευαισθησία της ιικής νευραμινιδάσης

Δεν έχει αποδειχθεί η εμφάνιση φαρμακευτικής αντοχής που να συσχετίζεται με τη χρήση του Tamiflu στις μέχρι σήμερα διενεργημένες κλινικές μελέτες πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης (7 ημέρες), πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης σε ομάδες νοικοκυριών (10 ημέρες) και εποχιακές (42 ημέρες) μελέτες πρόληψης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ιών της γρίπης με μειωμένη ευαισθησία ή καθαρή αντοχή στην οσελταμιβίρη έχει εξεταστεί κατά τη διάρκεια επιχορηγούμενων από τη Roche κλινικών μελετών. Όλοι οι ασθενείς που βρέθηκαν να είναι φορείς ανθεκτικού στην οσελταμιβίρη ιού το έκαναν παροδικά, απέβαλαν φυσιολογικά τον ιό και δεν εμφάνισαν κλινική επιδείνωση.

Πληθυσμός Ασθενών	Ασθενείς με Ανθεκτικές Μεταλλάξεις (%)	
	Φαινοτυπική Ανάλυση*	Γονο- και Φαινοτυπική Ανάλυση*
Ενήλικες και έφηβοι	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Παιδιά (1-12 ετών)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

*Δεν διενεργήθηκε πλήρης γονοτυπική ανάλυση σε όλες τις μελέτες.

Ο ρυθμός εμφάνισης αντοχής μπορεί να είναι υψηλότερος στις νεότερες ηλικιακές ομάδες, και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ιοί ανθεκτικοί στην οσελταμιβίρη οι οποίοι απομονώθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οσελταμιβίρη και εργαστηριακά στελέχη ιών της γρίπης ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη έχουν βρεθεί να περιέχουν μεταλλάξεις στις νευραμινιδάσες N1 και N2. Οι μεταλλάξεις αντοχής έχουν την τάση να είναι εξειδικευμένες ως προς τον υπότυπο του ιού (συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρέθηκαν σε στελέχη H5N1).

Έχουν ανιχνευθεί *in vitro* φυσιολογικά εμφανιζόμενες μεταλλάξεις στον ιό της γρίπης A/H1N1 σχετιζόμενες με μειωμένη ευαισθησία στην οσελταμιβίρη σε ασθενείς, οι οποίοι με βάση τις αναφερόμενες πληροφορίες δεν έχουν εκτεθεί στην οσελταμιβίρη. Η έκταση της μείωσης της ευαισθησίας στην οσελταμιβίρη και η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων ιών εμφανίζεται να ποικίλλει εποχιακά και γεωγραφικά.

Θεραπεία της λοίμωξης της γρίπης

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο έναντι νόσων που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης. Έτσι, παρουσιάζονται στατιστικές αναλύσεις μόνο για άτομα μολυσμένα με γρίπη. Στο γενικό σύνολο (pooled) του πληθυσμού της μελέτης θεραπείας, το οποίο περιελάμβανε τόσο άτομα θετικά στον ιό της γρίπης όσο και άτομα αρνητικά στον ιό της γρίπης (ITT) η βασική αποτελεσματικότητα μειώθηκε αναλογικά με τον αριθμό των αρνητικών στον ιό της γρίπης. Στο συνολικό πληθυσμό υπό θεραπεία, η λοίμωξη από γρίπη επιβεβαιώθηκε σε ποσοστό 67 % (εύρος 46 % μέχρι 74 %) των ασθενών που συγκεντρώθηκαν για να ενταχθούν. Από τα ηλικιωμένα άτομα, ποσοστό 64 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης και από αυτά με καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο, ποσοστό 62 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης. Σε όλες τις μελέτες θεραπείας φάσης III, ασθενείς αναζητούνταν για ένταξη μόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου στην οποία η γρίπη κυκλοφορούσε στην τοπική κοινότητα.

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 13 ετών και μεγαλύτεροι: Ασθενείς ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν αν ανέφεραν μέσα σε 36 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, πυρετό $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, συνοδευόμενο από ένα τουλάχιστον σύμπτωμα του αναπνευστικού (βήχα, ρινικά συμπτώματα ή πονόλαιμο) και τουλάχιστον ένα συστηματικό σύμπτωμα (μυαλγία, ρίγη / ιδρώτα, κακουχία, κόπωση ή κεφαλαλγία). Σε μία ανάλυση του γενικού συνόλου (pooled) όλων των θετικών στον ιό της γρίπης ενηλίκων και εφήβων (N = 2413) που εντάχθηκαν στις μελέτες θεραπείας, 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες μείωσε τη διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης κατά περίπου μία ημέρα, από 5,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,9 - 5,5 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 4,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,0 - 4,4 ημέρες; $p \leq 0,0001$).

Η αναλογία των ατόμων που παρουσίασαν ειδικές επιπλοκές του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά μειώθηκε από 12,7 % (135/1063) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 8,6 % (116/1350) στην ομάδα πληθυσμού που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0012$).

Θεραπεία της γρίπης σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου: Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) και σε άτομα με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο που λάμβαναν 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες δε μειώθηκε σημαντικά. Η συνολική διάρκεια του πυρετού μειώθηκε κατά μία ημέρα στις ομάδες που λάμβαναν αγωγή με oseltamivir. Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ηλικιωμένους, το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ειδικών επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά, από 19 % (52/268) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 12 % (29/250) στον πληθυσμό που λάμβανε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0156$).

Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά ήταν 17 % (22/133) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 14 % (16/118) στον πληθυσμό που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,5976$).

Θεραπεία γρίπης σε παιδιά: Σε μια μελέτη κατά τα άλλα, υγιών παιδιών (65 % θετικά στον ιό της γρίπης), ηλικίας 1 έως 12 ετών (μέσος όρος ηλικίας 5,3 έτη), τα οποία είχαν πυρετό ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) και, είτε βήχα, είτε οξεία ρινίτιδα, ποσοστό 67 % των θετικών στον ιό της γρίπης ασθενών ήταν μολυσμένο με ιό γρίπης τύπου A και 33 % με ιό γρίπης τύπου B. Η θεραπεία με oseltamivir που ξεκίνησε μέσα σε 48 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, μείωσε σημαντικά το χρόνο μέχρις ότου τα παιδιά να αναρρώσουν (οριζόμενος ως ο χρόνος που διαπιστώθηκε ταυτόχρονα ανάρρωση και ανακούφιση από πυρετό, βήχα και οξεία ρινίτιδα) κατά 1,5 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,6 - 2,2 ημέρες, $p < 0,0001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το oseltamivir μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης οξείας μέσης ωτίτιδας από 26,5 % (53/200) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 16 % (29/183) στην ομάδα παιδιών που έλαβαν αγωγή με oseltamivir ($p=0,013$).

Μία δεύτερη μελέτη ολοκληρώθηκε σε 334 παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 12 ετών εκ των οποίων 53,6 % ήταν θετικά στον ιό της γρίπης. Στην ομάδα που έλαβε αγωγή με oseltamivir η διάμεση τιμή διάρκειας της νόσου δε μειώθηκε σημαντικά. Μέχρι την ημέρα 6 (τελευταία ημέρα θεραπείας) ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος ανά δευτερόλεπτο (FEV_1) είχε αυξηθεί κατά 10,8 % στην ομάδα που ακολουθούσε θεραπεία με oseltamivir συγκριτικά με 4,7 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p=0,0148$) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Θεραπεία της λοίμωξης γρίπης τύπου B: Συνολικά, 15 % του θετικού στον ιό της γρίπης πληθυσμού μολύνθηκε με γρίπη τύπου B, με τις αναλογίες να κυμαίνονται από 1 έως 33 % στις μεμονωμένες μελέτες. Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου σε άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου B δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις μεμονωμένες μελέτες. Δεδομένα από 504 άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου B συγκεντρώθηκαν από όλες τις μελέτες για ανάλυση. Το oseltamivir μείωσε το χρόνο μέχρι την ανακούφιση όλων των συμπτωμάτων κατά 0,7 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,1-1,6 ημέρες; $p=0,022$) και τη διάρκεια του πυρετού ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), το βήχα και την οξεία ρινίτιδα κατά μία ημέρα (95 % Δ.Ε. 0,4 - 1,7 ημέρες, $p < 0,001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη της γρίπης

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη νόσου από φυσιολογικά εμφανιζόμενη γρίπη έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά και σε δύο εποχιακές μελέτες πρόληψης. Η βασική παράμετρος αποτελεσματικότητας για όλες αυτές τις μελέτες ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης. Η λοιμογόνος δύναμη της επιδημίας της γρίπης δεν είναι προβλέψιμη και ποικίλλει μέσα σε μια περιοχή και από περίοδο σε περίοδο, κι έτσι, ο απαιτούμενος αριθμός (ατόμων) που χρειάζεται να θεραπευθεί (Number Needed to Treat - NTT) ώστε να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης ποικίλλει.

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης: Σε μία μελέτη σε άτομα που είχαν έλθει σε επαφή (12,6 % εμβολιασθέντες έναντι γρίπης) με ένα περιστατικό γρίπης (περιστατικό “δείκτης” - index case), ξεκίνησε η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως, μέσα σε 2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων στο περιστατικό “δείκτη” και συνεχίστηκε για επτά ημέρες. Η γρίπη επιβεβαιώθηκε σε 163 από τα 377 περιστατικά “δείκτες”. Το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης που εμφανίστηκαν στα άτομα που ήλθαν σε επαφή με επιβεβαιωμένα περιστατικά γρίπης από 24/200 (12 %) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 2/205 (1 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση, [95 % ΔΕ: 6-16, $p \leq 0,0001$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης (NNT) μεταξύ των ατόμων που ήλθαν σε επαφή με πραγματικά περιστατικά γρίπης ήταν 10 (95 % Δ.Ε. 9-12) και 16 (95 % ΔΕ 15 - 19) μεταξύ του συνολικού πληθυσμού (ITT) ανεξαρτήτως της κατάστασης της λοίμωξης στο περιστατικό “δείκτη”.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη φυσικώς αποκτηθείσας νόσου γρίπης έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά τα οποία περιελάμβαναν ενήλικες, εφήβους, και παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, τόσο ως περιστατικά δείκτες όσο και ως περιστατικά που έχουν έλθει σε επαφή ως μέλη της οικογένειας. Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας γι' αυτή τη μελέτη ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης στα νοικοκυριά. Η προφύλαξη με oseltamivir διήρκεσε 10 ημέρες. Στο συνολικό πληθυσμό, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης σε νοικοκυριά από 20 % (27/136) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (10/135) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (62,7 % μείωση, [95 % ΔΕ 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). Στα νοικοκυριά με τα περιστατικά μόλυνσης με γρίπη-δείκτες, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης από 26 % (23/89) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 11 % (9/84) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (58,5 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,6 - 79,6, $p = 0,0114$]).

Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδας στα παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μεταξύ παιδιών ήταν σημαντικά μειωμένη από 19 % (21/111) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (7/104) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (64,4 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Μεταξύ των παιδιών τα οποία δεν διέσπειραν τον ιό πριν την έναρξη της αγωγής, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μειώθηκε από 21 % (15/70) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 4 % (2/47) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (80,1 % μείωση, [95 % Δ.Ε. 22,0 - 94,9; $P = 0,0206$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό γρίπης (NNT) για το συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό ήταν 9 (95 % ΔΕ 7 - 24) και 8 (95 % ΔΕ 6, άνω όριο μη εκτιμητέο) στο συνολικό πληθυσμό (ITT) και στα παιδιατρικά περιστατικά επαφής με περιστατικά δείκτες με λοίμωξη (ITT II), αντίστοιχα.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα: Σε μια ενοποιημένη (pooled) ανάλυση δύο άλλων μελετών που διεξήχθησαν σε μη εμβολιασθέντες, κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες, 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως χορηγούμενα για 6 εβδομάδες μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 25/519 (4,8 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 6/520 (1,2 %) στην ομάδα του oseltamivir (76 % μείωση, [95 % ΔΕ 1,6 - 5,7; $p=0,0006$]), κατά τη διάρκεια έξαρσης γρίπης στην κοινότητα. Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 28 (95 % Δ.Ε. 24 - 50).

Σε μία μελέτη σε ηλικιωμένους ενοίκους οίκων νοσηλείας, όπου 80 % των συμμετεχόντων έλαβε εμβόλιο την περίοδο της μελέτης, η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 6 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 12/272 (4,4 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 1/276 (0,4 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση [95 % ΔΕ 1,5 - 6,6), $p = 0,0015$]). Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 25 (95 % Δ.Ε. 23 - 62).

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αξιολόγησης της μείωσης του κινδύνου επιπλοκών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το oseltamivir απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από στόματος χορήγηση oseltamivir phosphate (προ-φάρμακο) και μετατρέπεται εκτεταμένα από ηπατικές κυρίως εστεράσες στο δραστικό μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Τουλάχιστον 75 % μιας από στόματος χορηγούμενης δόσης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία σαν δραστικός μεταβολίτης. Η έκθεση στο προ-φάρμακο είναι μικρότερη από 5 % σε σχέση με το δραστικό μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τόσο του προ-φαρμάκου όσο και του δραστικού μεταβολίτη είναι ανάλογες της δόσης και δεν επηρεάζονται από σύγχρονη χορήγηση με τροφή.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση του oseltamivir carboxylate είναι περίπου 23 λίτρα στους ανθρώπους, ένας όγκος ισοδύναμος με το εξωκυττάριο υγρό σώματος. Καθώς η δράση της νευραμινιδάσης είναι εξωκυτταρική, το oseltamivir carboxylate κατανέμεται σε όλα τα σημεία εξάπλωσης του ιού.

Η σύνδεση του oseltamivir carboxylate με πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος είναι αμελητέα (περίπου 3 %).

Μεταβολισμός

Το oseltamivir μεταβολίζεται εκτεταμένα σε oseltamivir carboxylate με εστεράσες που βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι ούτε η oseltamivir ούτε ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένα υπόστρωμα ή ένας αναστολέας, των κυριότερων ισομορφών του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν αναγνωριστεί συζεύξεις φάσης 2 καμμίας από τις δύο ουσίες *in vivo*.

Αποβολή

Το oseltamivir αφού απορροφηθεί, αποβάλλεται κυρίως (περισσότερο από 90 %) με μετατροπή στο oseltamivir carboxylate. Δε μεταβολίζεται περαιτέρω και αποβάλλεται στα ούρα. Οι κορυφαίες συγκεντρώσεις του oseltamivir carboxylate στο πλάσμα μειώνονται με χρόνο ημιζωής 6 έως 10 ώρες στα περισσότερα άτομα. Ο δραστικός μεταβολίτης αποβάλλεται εξ ολοκλήρου με νεφρική απέκκριση. Η νεφρική κάθαρση (18,8 l/h) υπερβαίνει το ρυθμό πειραματικής διήθησης (7,5 l/h) υποδεικνύοντας ότι πραγματοποιείται σωληναριακή έκκριση μαζί με πειραματική διήθηση. Λιγότερο από 20 % μιας από στόματος χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Χορήγηση 100 mg oseltamivir phosphate δύο φορές την ημέρα, για 5 ημέρες, σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας έδειξε ότι η έκθεση στο oseltamivir carboxylate είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έχει διαπιστωθεί από *in vitro* μελέτες ότι η έκθεση στο oseltamivir δεν αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ούτε η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη αναμένεται να μειωθεί σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 25 με 35 % υψηλότερη στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 έως 78 ετών) συγκριτικά με ενήλικες μικρότερους των 65 ετών στους οποίους χορηγήθηκαν συγκρίσιμες δόσεις oseltamivir. Οι χρόνοι ημιζωής που παρατηρήθηκαν στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν σε νέους ενήλικες. Με βάση την έκθεση και την ανεκτικότητα στο φάρμακο, δεν απαιτούνται προσαρμογές δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς εκτός αν υπάρχει αποδεδειγμένα σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιά

Παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα: Η φαρμακοκινητική του oseltamivir έχει αξιολογηθεί σε φαρμακοκινητικές μελέτες εφάπαξ δόσης σε παιδιά ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η φαρμακοκινητική

επαναλαμβανόμενων δόσεων μελετήθηκε σε ένα μικρό αριθμό παιδιών που εντάχθηκαν σε μία μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα νεότερα σε ηλικία παιδιά απέβαλαν τόσο το προφάρμακο όσο και το δραστικό μεταβολίτη του ταχύτερα από τους ενήλικες, με αποτέλεσμα χαμηλότερη έκθεση για μια χορηγούμενη δόση σε mg/kg. Δόσεις 2 mg/kg δίνουν εκθέσεις oseltamivir carboxylate συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται σε ενήλικες που λαμβάνουν μία εφάπαξ δόση 75 mg (περίπου 1 mg/kg). Η φαρμακοκινητική του oseltamivir σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών είναι παρόμοια με αυτή σε ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία έκθεσης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών από μία φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική μελέτη ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας μικρότερη των 2 ετών που μολύνθηκαν από γρίπη, η οποία υποδεικνύει ότι για την πλειοψηφία των παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών, η έκθεση που ακολούθησε τη χορήγηση δόσης 3 mg/kg είναι παρόμοια με τις εκθέσεις που σημειώθηκαν σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες που έλαβαν την εγκεκριμένη δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Τα αποτελέσματα από τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά έδειξαν μια τάση δοσοεξαρτώμενης αύξησης της επίπτωσης κάποιων όγκων που είναι χαρακτηριστικοί για τα είδη των τρωκτικών που χρησιμοποιήθηκαν. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης σε σχέση με την αναμενόμενη έκθεση κατά τη χρήση στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν μεταβάλλουν το λόγο οφέλους – κινδύνου του Tamiflu στις εγκεκριμένες του θεραπευτικές ενδείξεις.

Έχουν διεξαχθεί τερατολογικές μελέτες σε επίμυς και κονίκλους σε δόσεις μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα και 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επίμυς χορήγηση δόσης μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα από τα δύο φύλα. Σε προ και μεταγεννητικές μελέτες σε επίμυς, σημειώθηκε παρατεταμένος τοκετός σε δόση 1500 mg/kg/ημέρα: το περιθώριο ασφαλείας μεταξύ της έκθεσης στον άνθρωπο και της υψηλότερης μη-αποτελεσματικής δόσης (500 mg/kg/ημέρα) σε επίμυς είναι 480-πλάσια για το oseltamivir και 44-πλάσια για το δραστικό μεταβολίτη αντίστοιχα. Η έκθεση των εμβρύων επίμυων και κονίκλων ήταν περίπου 15 με 20 % αυτής της μητέρας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Προέκταση των δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες σε πειραματόζωα, παρέχει εκτιμήσεις 0,01 mg/ημέρα και 0,3 mg/ημέρα για τις αντίστοιχες ουσίες.

Παρατηρήθηκε πιθανότητα δερματικής ευαισθητοποίησης στο oseltamivir σε μία δοκιμασία “μεγιστοποίησης” σε ινδικά χοιρίδια. Περίπου 50 % των πειραματόζωων που έλαβαν αγωγή με τη δραστική ουσία (μη διαμορφωμένη σε τελικό φαρμακευτικό προϊόν) εμφάνισαν ερύθημα κατόπιν αντίστοιχης χορήγησης. Ανιχνεύθηκε αναστρέψιμη ευερεθιστότητα των οφθαλμών των κονίκλων.

Ενώ πολύ υψηλές εφάπαξ από του στόματος δόσεις oseltamivir phosphate δεν είχαν καμία επίδραση σε ενήλικες επίμυς, τέτοιες δόσεις είχαν τοξική δράση σε κουταβάκια επιμύων ηλικίας 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένου και θανάτου. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 657 mg/kg και υψηλότερες. Σε δόση των 500 mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας αγωγής (δόση των 500 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από την 7^η ως και την 21^η ημέρα μετά τον τοκετό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας καψακίου:

Προζελατινοποιημένο άμυλο (προερχόμενο από άμυλο αραβοσίτου)

Τάλκης

Ποβιδόνη

Κροσκαρμελόζη νατριούχος

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

FD και C Blue 2 (ινδικοκαρμίνιο, E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

7 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα κουτί περιέχει 10 καψακία σε συσκευασία κυψέλης τύπου triplex (PVC/PE/PVDC, σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 45 mg σκληρό καψάκιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει oseltamivir phosphate, ισοδύναμο με 45 mg oseltamivir. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο,

Το σκληρό καψάκιο έχει γκρι αδιαφανές σώμα με την ένδειξη “ROCHE” και γκρι αδιαφανές κάλυμμα και φέρει την εκτύπωση “45 mg”. Οι εκτυπώσεις είναι μπλε χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της γρίπης

Σε ασθενείς ηλικίας ενός έτους και μεγαλύτερους που εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα γρίπης, όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα όταν η θεραπεία ξεκινάει μέσα σε δύο μέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτή η ένδειξη βασίζεται σε κλινικές μελέτες φυσιολογικά εμφανιζόμενης γρίπης στις οποίες η επικρατούσα λοίμωξη ήταν γρίπη τύπου A (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης.

Πρόληψη της γρίπης

- Πρόληψη κατόπιν έκθεσης με επαφή με κλινικά διαγνωσθέν περιστατικό γρίπης σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.
- Η κατάλληλη χρήση του Tamiflu για την πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση από τις συνθήκες και τον πληθυσμό ο οποίος χρήζει προφύλαξης. Σε εξαιρετικές περιστάσεις (π.χ., στην περίπτωση που δεν ταυτίζονται τα στελέχη της κυκλοφορούσας γρίπης με αυτά του εμβολίου, και στην περίπτωση πανδημίας), θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη εποχιακή προφύλαξη σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα.

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης.

Η χρήση αντιικών για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις. Για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση των αντιικών για θεραπεία και προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ό,τι είναι γνωστό για τα χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων ιών της γρίπης και η επίδραση της νόσου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς ασθενών.

Βάσει των περιορισμένων φαρμακοκινητικών στοιχείων και στοιχείων ασφάλειας, το Tamiflu μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την υποκείμενη κατάσταση του ασθενούς για να εξασφαλίσει ότι υπάρχει δυνητικό όφελος για το παιδί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια Tamiflu και το εναιώρημα Tamiflu είναι βιοϊσοδύναμες μορφές. Δόσεις των 75 mg μπορεί να χορηγούνται είτε

- ως ένα καψάκιο 75 mg ή
- ως ένα καψάκιο 30 mg και ένα καψάκιο 45 mg ή
- ως μία δόση 30 mg και μία δόση 45 mg εναιωρήματος.

Οι ενήλικες, έφηβοι ή τα παιδιά (> 40 κιλών) που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια μπορούν να λαμβάνουν κατάλληλες δόσεις εναιωρήματος Tamiflu.

Κατά τη διάρκεια καταστάσεων όπου δεν είναι άμεσα διαθέσιμο εμπορικά παρασκευασμένο πόσιμο εναιώρημα Tamiflu, ενήλικες, έφηβοι ή παιδιά που δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια μπορούν να λάβουν τις απαραίτητες δόσεις Tamiflu (βλ. παράγραφο 3 στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης) ανοίγοντας τα καψάκια και χύνοντας το περιεχόμενο των καψακίων σε κατάλληλη, μικρή ποσότητα (1 κουταλάκι του γλυκού μέγιστο) γλυκιάς τροφής όπως κανονικό ή χωρίς ζάχαρη σιρόπι σοκολάτας, μέλι (μόνο για παιδιά δύο ετών ή μεγαλύτερα), καστανή ζάχαρη ή κλασική ζάχαρη διαλυμένη σε νερό, επικαλύψεις για επιδόρπια, συμπυκνωμένο σακχαρούχο γάλα, σάλτσα μήλου ή γιαούρτι για την κάλυψη της πικρής γεύσης. Το μίγμα θα πρέπει να αναδεύεται και όλο το περιεχόμενο να δίνεται στον ασθενή. Το μίγμα θα πρέπει να καταπίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του.

Θεραπεία της γρίπης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατόν μέσα στις πρώτες δύο ημέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της γρίπης.

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη από στόματος δόση είναι 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως, για 5 ημέρες.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg και το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμα.

Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα προσαρμοσμένα με βάση το βάρος συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα:

Βάρος Σώματος	Συνιστώμενη δόση για 5 ημέρες
≤ 15 κιλά	30 mg δύο φορές ημερησίως
> 15 κιλά έως 23 κιλά	45 mg δύο φορές ημερησίως
> 23 κιλά έως 40 κιλά	60 mg δύο φορές ημερησίως
> 40 κιλά	75 mg δύο φορές ημερησίως

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν αγωγή στη δοσολογία ενηλίκων των 75 mg καψακίων δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης του εναιωρήματος Tamiflu.

Για παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Αναλόγως της παθογένειας του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης, τα παιδιά μεταξύ 6 και 12 μηνών μπορούν να λάβουν αγωγή με Tamiflu κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης, παρόλο που τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χορήγηση δόσης 3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών οδηγεί σε συγκεντρώσεις φαρμάκου στο πλάσμα στην πλειοψηφία των ασθενών παρόμοιες με αυτές που φαίνεται να είναι κλινικά αποτελεσματικές σε παιδιά ενός έτους ή μεγαλύτερα και σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δοσολογία για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών είναι 3 mg ανά κιλό βάρους σώματος δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες θεραπείας.

Πρόληψη της γρίπης

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη δόση για πρόληψη της γρίπης κατόπιν στενής επαφής με μολυσμένο άτομο είναι 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μέσα σε δύο ημέρες από την έκθεση σε ένα μολυσμένο άτομο.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg και το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμα.

Η συνιστώμενη δόση πρόληψης κατόπιν έκθεσης του Tamiflu είναι:

Βάρος σώματος	Συνιστώμενη δόση για 10 ημέρες
≤ 15 κιλά	30 mg μια φορά ημερησίως
> 15 κιλά έως 23 κιλά	45 mg μια φορά ημερησίως
> 23 κιλά έως 40 κιλά	60 mg μια φορά ημερησίως
> 40 κιλά	75 mg μια φορά ημερησίως

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν πρόληψη με ένα καψάκιο 75mg μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης εναιωρήματος Tamiflu.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη γρίπης κατά τη διάρκεια έξαρσης στην κοινότητα είναι 75 mg oseltamivir μία φορά την ημέρα για μέχρι και 6 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης ούτε για τη θεραπεία, ούτε για την πρόληψη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική διαταραχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Θεραπεία της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη. Οι συνιστώμενες δόσεις περιγράφονται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για θεραπεία
> 30 (ml/min)	75 mg δύο φορές ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως, ή 30 mg εναιωρήματος δύο φορές ημερησίως, ή 30 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Πρόληψη της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για πρόληψη
> 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg κάθε δεύτερη ημέρα, ή 30 mg εναιωρήματος μία φορά ημερησίως, ή 30 mg καψάκια μία φορά ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης εκτός αν υπάρχει απόδειξη σοβαρής νεφρικής βλάβης.

Παιδιά

Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο ενάντια στη νόσο που προκαλείται από τους ιούς της γρίπης. Δεν υπάρχει απόδειξη αποτελεσματικότητας του oseltamivir σε οποιαδήποτε νόσο που προκαλείται από άλλους παράγοντες εκτός από τους ιούς της γρίπης.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία διαθέσιμη σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του oseltamivir για ασθενείς σε οποιαδήποτε κατάσταση επαρκώς σοβαρή ή ασταθή που να απαιτεί την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του oseltamivir είτε στη θεραπεία είτε στην πρόληψη της γρίπης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στη θεραπεία ατόμων με χρόνια καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών μεταξύ των ομάδων θεραπευτικής αγωγής και εικονικού φαρμάκου σ' αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης. Η χρήση του Tamiflu δεν πρέπει να επηρεάζει την αξιολόγηση ατόμων για ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης.

Η προστασία από τη γρίπη διαρκεί μόνο όσο χορηγείται το Tamiflu. Το Tamiflu θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης μόνο όταν αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή δόσης και για τη θεραπεία και για την πρόληψη σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του oseltamivir, όπως η χαμηλή πρωτεϊνική σύνδεση και ο ανεξάρτητος από το CYP 450 και τα συστήματα της γλυκουρονιδάσης μεταβολισμός του (βλ. παράγραφο 5.2), υποδεικνύουν ότι είναι απίθανες κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω αυτών των μηχανισμών.

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν χορηγείται συγχρόνως με προβενεσίδη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης, ενός ισχυρού αναστολέα της ανιονικής οδού της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης, έχει σαν αποτέλεσμα μια περίπου διπλάσια αύξηση στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη του oseltamivir.

Το oseltamivir δεν έχει κινητική αλληλεπίδραση με την αμοξυκιλλίνη, η οποία αποβάλλεται μέσω της ίδιας οδού υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση με το oseltamivir σ' αυτή την οδό είναι ασθενής. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να συμπεριλαμβάνουν ανταγωνισμό για νεφρική σωληναριακή έκκριση, λόγω του γνωστού περιθωρίου ασφάλειας για τις περισσότερες από αυτές τις ουσίες, των χαρακτηριστικών αποβολής του δραστικού μεταβολίτη (σπειραματική διήθηση και ανιονική σωληναριακή έκκριση) και της ικανότητας απέκκρισης αυτών των οδών. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται oseltamivir σε άτομα όταν

λαμβάνουν παράγοντες με στενό θεραπευτικό περιθώριο που εκκρίνονται ταυτόχρονα (π.χ. χλωροπροπαμίδη, μεθοτρεξάτη, φαινυλβουταζόνη). Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του oseltamivir ή του κύριου μεταβολίτη όταν το oseltamivir χορηγείται συγχρόνως με παρακεταμόλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σιμετιδίνη ή με αντιόξινα (υδροξείδια μαγνησίου και αλουμινίου και ανθρακικό ασβέστιο).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Ενώ καμία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δεν έχει διεξαχθεί για τη χρήση του oseltamivir στις έγκυες γυναίκες, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία διαθέσιμα από μετεγκριτικές και αναδρομικές αναφορές παρακολούθησης. Αυτά τα στοιχεία σε συνδυασμό με μελέτες σε πειραματόζωα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να λάβουν Tamiflu, εφόσον εξετάσουν τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της εγκύου γυναίκας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Πολύ περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά στα θηλάζοντα βρέφη που λαμβάνουν oseltamivir και στην απέκκριση του oseltamivir στο μητρικό γάλα. Περιορισμένα στοιχεία κατέδειξαν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα, ωστόσο τα επίπεδα ήταν χαμηλά, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποθεραπευτική δόση για το βρέφος. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις πληροφορίες, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους ιού της γρίπης και την κατάσταση της θηλάζουσας γυναίκας, η χορήγηση του oseltamivir μπορεί να εξετασθεί, όταν υπάρχουν σαφή δυνητικά οφέλη για τις θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Tamiflu δεν έχει καμμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνολική εικόνα ασφάλειας του Tamiflu βασίζεται σε δεδομένα από 2107 ενήλικες και 1032 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή κατά της γρίπης, και σε δεδομένα από 2914 ενήλικες και 99 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν Tamiflu για προφύλαξη από τη γρίπη σε κλινικές δοκιμές. Σε ενήλικες, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος και ναυτία στις μελέτες θεραπείας, και ναυτία και κεφαλαλγία στις μελέτες πρόληψης. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν σε μια μόνο περίπτωση είτε την πρώτη είτε τη δεύτερη ημέρα λήψης της αγωγής και υποχώρησαν αυθόρμητα εντός 1-2 ημερών. Σε παιδιά, η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο έμετος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες υπάγονται στις ακόλουθες κατηγορίες: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες προστίθενται στην αντίστοιχη κατηγορία στον πίνακα σύμφωνα με συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δοκιμών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Θεραπεία και πρόληψη γρίπης σε ενήλικες και εφήβους:

Οι συχνότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ποσοστό $\geq 1\%$ στην ομάδα του oseltamivir) σε Μελέτες του Tamiflu για τη Θεραπεία και Πρόληψη της Γρίπης σε Ενήλικες και Εφήβους ή από την Μετεγκριτική Παρακολούθηση

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές: Βρογχίτιδα Οξεία Βρογχίτιδα Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Ψυχιατρικές διαταραχές Όχι συχνές: Ψευδαίσθηση ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία Συχνές: Αϋπνία Όχι συχνές: Σπασμός ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Ίλιγγος	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές: Βήχας Ρινορροια	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Ναυτία ^{b,c} Συχνές: Έμετος ^c Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσπεψία	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Όχι συχνές: Δερματίτιδα ^a Εξάνθημα ^a Κνίδωση ^a Έκζεμα ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Γενικές διαταραχές Συχνές:				
Ζάλη	2 %	3 %	2 %	2 %
Κόπωση	1 %	1 %	8 %	8 %
Άλγος	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Αυτά είναι συμβάματα που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Αναφέρθηκαν επίσης στις συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με τη συχνότητα εμφάνισης που παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα.

^b Άτομα που εμφάνισαν μόνο ναυτία; εξαιρούνται άτομα που εμφάνισαν ναυτία σε συνδυασμό με έμετο.

^c Η διαφορά μεταξύ των ομάδων εικονικού φαρμάκου και oseltamivir ήταν στατιστικά σημαντική.

Θεραπεία και προφύλαξη της γρίπης σε παιδιά:

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Περισσότερο Συχνές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (≥ 1 % στην ομάδα του oseltamivir στις μελέτες θεραπείας και ≥ 10% στην ομάδα του oseltamivir στη μελέτη προφύλαξης) σε Παιδιά

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές:				
Πνευμονία	2 %	3 %	0 %	0 %
Παραρινοκολπίτιδα	2 %	3 %	0 %	0 %
Βρογχίτιδα	2 %	2 %	2 %	0 %
Μέση ωτίτιδα	9 %	11 %	1 %	2 %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές:				
Λεμφαδενοπάθεια	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:				
Άσθμα (συμπ. επιδεινούμενου)	4 %	4 %	0 %	1 %
Επίσταξη	3 %	3 %	1 %	1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:				
Έμετος	15 %	9 %	20 %	10 %
Διάρροια	10 %	11 %	3 %	1 %
Συχνές:				
Ναυτία	3 %	4 %	6 %	4 %

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Κοιλιακό άλγος	5 %	4 %	2 %	1 %
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές: Επιπεφυκίτιδα	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Διαταραχή ώτος ^c Διαταραχή του τυμπανικού υμένα	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού Συχνές: Δερματίτιδα	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Η μελέτη πρόληψης δεν περιείχε σκέλος εικονικού φαρμάκου, δηλ. ήταν μια μη ελεγχόμενη μελέτη.

^b Μονάδα δόσης = δοσολογία εξαρτώμενη από το βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).

^c Οι ασθενείς εμφάνισαν ωτικό άλγος και πόνο.

Γενικά, η εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά με προϋπάρχον βρογχικό άσθμα ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά.

Περαιτέρω δεδομένα μετεγκριτικής παρακολούθησης για επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: η γρίπη μπορεί να συσχετίζεται με μια ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων συμπεριφοράς τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν συμβάματα όπως παραισθήσεις, παραλήρημα, και μη φυσιολογική συμπεριφορά, μερικά περιστατικά εκ των οποίων είχαν μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή εγκεφαλίτιδας ή εγκεφαλοπάθειας αλλά μπορεί να εμφανιστούν χωρίς εμφανή βαριά νόσο.

Σε ασθενείς με γρίπη που λάμβαναν Tamiflu, υπήρξαν μετεγκριτικές αναφορές σπασμών και παραληρήματος (συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, παραληρήματα, ψευδαισθήσεις, διέγερση, άγχος, εφιάλτες), που σε πολύ λίγα περιστατικά είχαν σαν αποτέλεσμα τυχαίο τραυματισμό ή μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα αναφέρθηκαν πρωτίστως μεταξύ παιδιατρικών και εφήβων ασθενών και συχνά είχαν απότομη έναρξη και ταχεία υποχώρηση. Η συμβολή του Tamiflu σε αυτά τα συμβάματα είναι άγνωστη. Τέτοια νευροψυχιατρικά συμβάματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με γρίπη που δεν λάμβαναν Tamiflu.

Οφθαλμικές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: οπτική διαταραχή.

Καρδιακές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: καρδιακή αρρυθμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Άγνωστη συχνότητα: γαστρεντερικές αιμορραγίες και αιμορραγική κολίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστη συχνότητα: διαταραχές του ηπατοχολικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης ηπατίτιδας και αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με νόσο ομοιάζουσα με γρίπη. Αυτά τα περιστατικά περιλαμβάνουν κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με μοιραία κατάληξη / ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστη συχνότητα: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα και αγγειονευρωτικό οίδημα.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στον πληθυσμό ασφάλειας ηλικιωμένων ασθενών οι οποίοι έλαβαν oseltamivir ή εικονικό φάρμακο συγκριτικά με τον πληθυσμό ενηλίκων ηλικίας μέχρι 65 ετών.

Η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους και ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε υγιείς νέους ενήλικες.

Τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας χορήγησης του oseltamivir για τη θεραπεία της γρίπης σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης (οι οποίες περιλαμβάνουν περισσότερα από 2400 παιδιά αυτής της ηλικίας), από βάσεις δεδομένων των επιδημιολογικών ερευνών και από μετεγκριτικές αναφορές υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους είναι παρόμοιο με το ενδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας σε παιδιά ενός έτους και μεγαλύτερα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία. Ωστόσο, οι αναμενόμενες εκδηλώσεις οξείας υπερδοσολογίας θα ήταν ναυτία, με ή χωρίς συνοδευόμενο έμετο, και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή στην περίπτωση υπέρβασης της δόσης. Δεν είναι γνωστό ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό Κωδικός ATC: J05AH02

Το oseltamivir phosphate είναι ένα προ-φάρμακο του δραστικού μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των ενζύμων neuraminidases (νευραμινιδάσες) του ιού της γρίπης, τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες που ανευρίσκονται στην επιφάνεια του λοιμογόνου παράγοντα. Η δράση του ενζύμου νευραμινιδάση του ιού είναι σημαντική τόσο για την είσοδο του ιού σε μη μολυσμένα κύτταρα όσο και για την αποδέσμευση των πρόσφατα δημιουργηθέντων σωματιδίων του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα και για την περαιτέρω εξάπλωση του λοιμογόνου ιού στο σώμα.

Το oseltamivir carboxylate αναστέλλει τις νευραμινιδάσες του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vitro*. Το oseltamivir phosphate αναστέλλει τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης και την αναπαραγωγή αυτού *in vitro*. Το από στόματος χορηγούμενο oseltamivir αναστέλλει την αναπαραγωγή και την παθογένεση του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vivo* σε μοντέλα πειραματόζωων με λοίμωξη από ιό γρίπης σε αντιικές εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν στον άνθρωπο με 75 mg δύο φορές ημερησίως.

Η αντιική δραστηριότητα του oseltamivir για τη γρίπη τύπου A και B υποστηρίχθηκε με πειραματικές μελέτες πρόκλησης σε υγιείς εθελοντές.

Οι τιμές IC50 (συγκέντρωση αναστολής του 50 % του ιικού φορτίου) του ενζύμου της νευραμινιδάσης για το oseltamivir για κλινικά απομονωθείσα γρίπη τύπου Α, κυμαίνονταν από 0,1nM μέχρι 1,3nM και για την γρίπη τύπου Β ήταν 2,6 nM. Σε δημοσιευμένες δοκιμές έχουν παρατηρηθεί υψηλότερες τιμές IC50 για τη γρίπη τύπου Β, μέχρι και διάμεσης τιμής 8,5 nM.

Μειωμένη ευαισθησία της ιικής νευραμινιδάσης

Δεν έχει αποδειχθεί η εμφάνιση φαρμακευτικής αντοχής που να συσχετίζεται με τη χρήση του Tamiflu στις μέχρι σήμερα διενεργημένες κλινικές μελέτες πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης (7 ημέρες), πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης σε ομάδες νοικοκυριών (10 ημέρες) και εποχιακές (42 ημέρες) μελέτες πρόληψης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ιών της γρίπης με μειωμένη ευαισθησία ή καθαρή αντοχή στην οσελταμιβίρη έχει εξεταστεί κατά τη διάρκεια επιχορηγούμενων από τη Roche κλινικών μελετών. Όλοι οι ασθενείς που βρέθηκαν να είναι φορείς ανθεκτικού στην οσελταμιβίρη ιού το έκαναν παροδικά, απέβαλαν φυσιολογικά τον ιό και δεν εμφάνισαν κλινική επιδείνωση.

Πληθυσμός Ασθενών	Ασθενείς με Ανθεκτικές Μεταλλάξεις (%)	
	Φαινοτυπική Ανάλυση*	Γονο- και Φαινοτυπική Ανάλυση*
Ενήλικες και έφηβοι	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Παιδιά (1-12 ετών)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

*Δεν διενεργήθηκε πλήρης γονοτυπική ανάλυση σε όλες τις μελέτες.

Ο ρυθμός εμφάνισης αντοχής μπορεί να είναι υψηλότερος στις νεότερες ηλικιακές ομάδες, και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ιοί ανθεκτικοί στην οσελταμιβίρη οι οποίοι απομονώθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οσελταμιβίρη και εργαστηριακά στελέχη ιών της γρίπης ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη έχουν βρεθεί να περιέχουν μεταλλάξεις στις νευραμινιδάσες N1 και N2. Οι μεταλλάξεις αντοχής έχουν την τάση να είναι εξειδικευμένες ως προς τον υπότυπο του ιού (συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρέθηκαν σε στελέχη H5N1).

Έχουν ανιχνευθεί *in vitro* φυσιολογικά εμφανιζόμενες μεταλλάξεις στον ιό της γρίπης A/H1N1 σχετιζόμενες με μειωμένη ευαισθησία στην οσελταμιβίρη σε ασθενείς, οι οποίοι με βάση τις αναφερόμενες πληροφορίες δεν έχουν εκτεθεί στην οσελταμιβίρη. Η έκταση της μείωσης της ευαισθησίας στην οσελταμιβίρη και η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων ιών εμφανίζεται να ποικίλλει εποχιακά και γεωγραφικά.

Θεραπεία της λοίμωξης της γρίπης

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο έναντι νόσων που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης. Έτσι, παρουσιάζονται στατιστικές αναλύσεις μόνο για άτομα μολυσμένα με γρίπη. Στο γενικό σύνολο (pooled) του πληθυσμού της μελέτης θεραπείας, το οποίο περιελάμβανε τόσο άτομα θετικά στον ιό της γρίπης όσο και άτομα αρνητικά στον ιό της γρίπης (ITT) η βασική αποτελεσματικότητα μειώθηκε αναλογικά με τον αριθμό των αρνητικών στον ιό της γρίπης. Στο συνολικό πληθυσμό υπό θεραπεία, η λοίμωξη από γρίπη επιβεβαιώθηκε σε ποσοστό 67 % (εύρος 46 % μέχρι 74 %) των ασθενών που συγκεντρώθηκαν για να ενταχθούν. Από τα ηλικιωμένα άτομα, ποσοστό 64 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης και από αυτά με καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο, ποσοστό 62 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης. Σε όλες τις μελέτες θεραπείας φάσης III, ασθενείς αναζητούνταν για ένταξη μόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου στην οποία η γρίπη κυκλοφορούσε στην τοπική κοινότητα.

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 13 ετών και μεγαλύτεροι: Ασθενείς ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν αν ανέφεραν μέσα σε 36 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, πυρετό $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, συνοδευόμενο από ένα τουλάχιστον σύμπτωμα του αναπνευστικού (βήχα, ρινικά συμπτώματα ή πονόλαιμο) και τουλάχιστον ένα συστηματικό σύμπτωμα (μυαλγία, ρίγη / ιδρώτα, κακουχία, κόπωση ή κεφαλαλγία). Σε μία ανάλυση του γενικού συνόλου (pooled) όλων των θετικών στον ιό της γρίπης ενηλίκων και εφήβων (N = 2413) που εντάχθηκαν στις μελέτες θεραπείας, 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες μείωσε τη διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης κατά περίπου μία ημέρα, από 5,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,9 - 5,5 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 4,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,0 - 4,4 ημέρες; $p \leq 0,0001$).

Η αναλογία των ατόμων που παρουσίασαν ειδικές επιπλοκές του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά μειώθηκε από 12,7 % (135/1063) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 8,6 % (116/1350) στην ομάδα πληθυσμού που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0012$).

Θεραπεία της γρίπης σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου: Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) και σε άτομα με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο που λάμβαναν 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες δε μειώθηκε σημαντικά. Η συνολική διάρκεια του πυρετού μειώθηκε κατά μία ημέρα στις ομάδες που λάμβαναν αγωγή με oseltamivir. Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ηλικιωμένους, το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ειδικών επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά, από 19 % (52/268) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 12 % (29/250) στον πληθυσμό που λάμβανε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0156$).

Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά ήταν 17 % (22/133) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 14 % (16/118) στον πληθυσμό που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,5976$).

Θεραπεία γρίπης σε παιδιά: Σε μια μελέτη κατά τα άλλα, υγιών παιδιών (65 % θετικά στον ιό της γρίπης), ηλικίας 1 έως 12 ετών (μέσος όρος ηλικίας 5,3 έτη), τα οποία είχαν πυρετό ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) και, είτε βήχα, είτε οξεία ρινίτιδα, ποσοστό 67 % των θετικών στον ιό της γρίπης ασθενών ήταν μολυσμένο με ιό γρίπης τύπου A και 33 % με ιό γρίπης τύπου B. Η θεραπεία με oseltamivir που ξεκίνησε μέσα σε 48 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, μείωσε σημαντικά το χρόνο μέχρις ότου τα παιδιά να αναρρώσουν (οριζόμενος ως ο χρόνος που διαπιστώθηκε ταυτόχρονα ανάρρωση και ανακούφιση από πυρετό, βήχα και οξεία ρινίτιδα) κατά 1,5 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,6 - 2,2 ημέρες, $p < 0,0001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το oseltamivir μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης οξείας μέσης ωτίτιδας από 26,5 % (53/200) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 16 % (29/183) στην ομάδα παιδιών που έλαβαν αγωγή με oseltamivir ($p=0,013$).

Μία δεύτερη μελέτη ολοκληρώθηκε σε 334 παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 12 ετών εκ των οποίων 53,6 % ήταν θετικά στον ιό της γρίπης. Στην ομάδα που έλαβε αγωγή με oseltamivir η διάμεση τιμή διάρκειας της νόσου δε μειώθηκε σημαντικά. Μέχρι την ημέρα 6 (τελευταία ημέρα θεραπείας) ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος ανά δευτερόλεπτο (FEV_1) είχε αυξηθεί κατά 10,8 % στην ομάδα που ακολουθούσε θεραπεία με oseltamivir συγκριτικά με 4,7 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p=0,0148$) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Θεραπεία της λοίμωξης γρίπης τύπου B: Συνολικά, 15 % του θετικού στον ιό της γρίπης πληθυσμού μολύνθηκε με γρίπη τύπου B, με τις αναλογίες να κυμαίνονται από 1 έως 33 % στις μεμονωμένες μελέτες. Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου σε άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου B δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις μεμονωμένες μελέτες. Δεδομένα από 504 άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου B συγκεντρώθηκαν από όλες τις μελέτες για ανάλυση. Το oseltamivir μείωσε το χρόνο μέχρι την ανακούφιση όλων των συμπτωμάτων κατά 0,7 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,1-1,6 ημέρες; $p=0,022$) και τη διάρκεια του πυρετού ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), το βήχα και την οξεία ρινίτιδα κατά μία ημέρα (95 % Δ.Ε. 0,4 - 1,7 ημέρες, $p < 0,001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη της γρίπης

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη νόσου από φυσιολογικά εμφανιζόμενη γρίπη έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά και σε δύο εποχιακές μελέτες πρόληψης. Η βασική παράμετρος αποτελεσματικότητας για όλες αυτές τις μελέτες ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης. Η λοιμογόνος δύναμη της επιδημίας της γρίπης δεν είναι προβλέψιμη και ποικίλλει μέσα σε μια περιοχή και από περίοδο σε περίοδο, κι έτσι, ο απαιτούμενος αριθμός (ατόμων) που χρειάζεται να θεραπευθεί (Number Needed to Treat - NTT) ώστε να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης ποικίλλει.

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης: Σε μία μελέτη σε άτομα που είχαν έλθει σε επαφή (12,6 % εμβολιασθέντες έναντι γρίπης) με ένα περιστατικό γρίπης (περιστατικό “δείκτης” - index case), ξεκίνησε η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως, μέσα σε 2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων στο περιστατικό “δείκτη” και συνεχίστηκε για επτά ημέρες. Η γρίπη επιβεβαιώθηκε σε 163 από τα 377 περιστατικά “δείκτες”. Το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης που εμφανίστηκαν στα άτομα που ήλθαν σε επαφή με επιβεβαιωμένα περιστατικά γρίπης από 24/200 (12 %) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 2/205 (1 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση, [95 % ΔΕ: 6-16, $p \leq 0,0001$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης (NNT) μεταξύ των ατόμων που ήλθαν σε επαφή με πραγματικά περιστατικά γρίπης ήταν 10 (95 % Δ.Ε. 9-12) και 16 (95 % ΔΕ 15 - 19) μεταξύ του συνολικού πληθυσμού (ITT) ανεξαρτήτως της κατάστασης της λοίμωξης στο περιστατικό “δείκτη”.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη φυσικώς αποκτηθείσας νόσου γρίπης έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά τα οποία περιελάμβαναν ενήλικες, εφήβους, και παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, τόσο ως περιστατικά δείκτες όσο και ως περιστατικά που έχουν έλθει σε επαφή ως μέλη της οικογένειας. Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας γι' αυτή τη μελέτη ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης στα νοικοκυριά. Η προφύλαξη με oseltamivir διήρκεσε 10 ημέρες. Στο συνολικό πληθυσμό, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης σε νοικοκυριά από 20 % (27/136) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (10/135) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (62,7 % μείωση, [95 % ΔΕ 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). Στα νοικοκυριά με τα περιστατικά μόλυνσης με γρίπη-δείκτες, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης από 26 % (23/89) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 11 % (9/84) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (58,5 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,6 - 79,6, $p = 0,0114$]).

Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδας στα παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μεταξύ παιδιών ήταν σημαντικά μειωμένη από 19 % (21/111) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (7/104) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (64,4 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Μεταξύ των παιδιών τα οποία δεν διέσπειραν τον ιό πριν την έναρξη της αγωγής, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μειώθηκε από 21 % (15/70) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 4 % (2/47) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (80,1 % μείωση, [95 % Δ.Ε. 22,0 - 94,9; $P = 0,0206$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό γρίπης (NNT) για το συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό ήταν 9 (95 % ΔΕ 7 - 24) και 8 (95 % ΔΕ 6, άνω όριο μη εκτιμητέο) στο συνολικό πληθυσμό (ITT) και στα παιδιατρικά περιστατικά επαφής με περιστατικά δείκτες με λοίμωξη (ITT II), αντίστοιχα.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα: Σε μια ενοποιημένη (pooled) ανάλυση δύο άλλων μελετών που διεξήχθησαν σε μη εμβολιασθέντες, κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες, 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως χορηγούμενα για 6 εβδομάδες μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 25/519 (4,8 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 6/520 (1,2 %) στην ομάδα του oseltamivir (76 % μείωση, [95 % ΔΕ 1,6 - 5,7; $p=0,0006$]), κατά τη διάρκεια έξαρσης γρίπης στην κοινότητα. Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 28 (95 % Δ.Ε. 24 - 50).

Σε μία μελέτη σε ηλικιωμένους ενοίκους οίκων νοσηλείας, όπου 80 % των συμμετεχόντων έλαβε εμβόλιο την περίοδο της μελέτης, η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 6 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 12/272 (4,4 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 1/276 (0,4 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση [95 % ΔΕ 1,5 - 6,6), $p = 0,0015$]). Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 25 (95 % Δ.Ε. 23 - 62).

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αξιολόγησης της μείωσης του κινδύνου επιπλοκών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το oseltamivir απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από στόματος χορήγηση oseltamivir phosphate (προ-φάρμακο) και μετατρέπεται εκτεταμένα από ηπατικές κυρίως εστεράσες στο δραστικό μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Τουλάχιστον 75 % μιας από στόματος χορηγούμενης δόσης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία σαν δραστικός μεταβολίτης. Η έκθεση στο προ-φάρμακο είναι μικρότερη από 5 % σε σχέση με το δραστικό μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τόσο του προ-φαρμάκου όσο και του δραστικού μεταβολίτη είναι ανάλογες της δόσης και δεν επηρεάζονται από σύγχρονη χορήγηση με τροφή.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση του oseltamivir carboxylate είναι περίπου 23 λίτρα στους ανθρώπους, ένας όγκος ισοδύναμος με το εξωκυττάριο υγρό σώματος. Καθώς η δράση της νευραμινιδάσης είναι εξωκυτταρική, το oseltamivir carboxylate κατανέμεται σε όλα τα σημεία εξάπλωσης του ιού.

Η σύνδεση του oseltamivir carboxylate με πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος είναι αμελητέα (περίπου 3 %).

Μεταβολισμός

Το oseltamivir μεταβολίζεται εκτεταμένα σε oseltamivir carboxylate με εστεράσες που βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι ούτε η oseltamivir ούτε ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένα υπόστρωμα ή ένας αναστολέας, των κυριότερων ισομορφών του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν αναγνωριστεί συζεύξεις φάσης 2 καμμίας από τις δύο ουσίες *in vivo*.

Αποβολή

Το oseltamivir αφού απορροφηθεί, αποβάλλεται κυρίως (περισσότερο από 90 %) με μετατροπή στο oseltamivir carboxylate. Δε μεταβολίζεται περαιτέρω και αποβάλλεται στα ούρα. Οι κορυφαίες συγκεντρώσεις του oseltamivir carboxylate στο πλάσμα μειώνονται με χρόνο ημιζωής 6 έως 10 ώρες στα περισσότερα άτομα. Ο δραστικός μεταβολίτης αποβάλλεται εξ ολοκλήρου με νεφρική απέκκριση. Η νεφρική κάθαρση (18,8 l/h) υπερβαίνει το ρυθμό πειραματικής διήθησης (7,5 l/h) υποδεικνύοντας ότι πραγματοποιείται σωληναριακή έκκριση μαζί με πειραματική διήθηση. Λιγότερο από 20 % μιας από στόματος χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Χορήγηση 100 mg oseltamivir phosphate δύο φορές την ημέρα, για 5 ημέρες, σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας έδειξε ότι η έκθεση στο oseltamivir carboxylate είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έχει διαπιστωθεί από *in vitro* μελέτες ότι η έκθεση στο oseltamivir δεν αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ούτε η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη αναμένεται να μειωθεί σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 25 με 35 % υψηλότερη στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 έως 78 ετών) συγκριτικά με ενήλικες μικρότερους των 65 ετών στους οποίους χορηγήθηκαν συγκρίσιμες δόσεις oseltamivir. Οι χρόνοι ημιζωής που παρατηρήθηκαν στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν σε νέους ενήλικες. Με βάση την έκθεση και την ανεκτικότητα στο φάρμακο, δεν απαιτούνται προσαρμογές δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς εκτός αν υπάρχει αποδεδειγμένα σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιά

Παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα: Η φαρμακοκινητική του oseltamivir έχει αξιολογηθεί σε φαρμακοκινητικές μελέτες εφάπαξ δόσης σε παιδιά ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η φαρμακοκινητική

επαναλαμβανόμενων δόσεων μελετήθηκε σε ένα μικρό αριθμό παιδιών που εντάχθηκαν σε μία μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα νεότερα σε ηλικία παιδιά απέβαλαν τόσο το προφάρμακο όσο και το δραστικό μεταβολίτη του ταχύτερα από τους ενήλικες, με αποτέλεσμα χαμηλότερη έκθεση για μια χορηγούμενη δόση σε mg/kg. Δόσεις 2 mg/kg δίνουν εκθέσεις oseltamivir carboxylate συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται σε ενήλικες που λαμβάνουν μία εφάπαξ δόση 75 mg (περίπου 1 mg/kg). Η φαρμακοκινητική του oseltamivir σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών είναι παρόμοια με αυτή σε ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία έκθεσης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών από μία φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική μελέτη ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας μικρότερη των 2 ετών που μολύνθηκαν από γρίπη, η οποία υποδεικνύει ότι για την πλειοψηφία των παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών, η έκθεση που ακολούθησε τη χορήγηση δόσης 3 mg/kg είναι παρόμοια με τις εκθέσεις που σημειώθηκαν σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες που έλαβαν την εγκεκριμένη δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Τα αποτελέσματα από τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά έδειξαν μια τάση δοσοεξαρτώμενης αύξησης της επίπτωσης κάποιων όγκων που είναι χαρακτηριστικοί για τα είδη των τρωκτικών που χρησιμοποιήθηκαν. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης σε σχέση με την αναμενόμενη έκθεση κατά τη χρήση στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν μεταβάλλουν το λόγο οφέλους – κινδύνου του Tamiflu στις εγκεκριμένες του θεραπευτικές ενδείξεις.

Έχουν διεξαχθεί τερατολογικές μελέτες σε επίμυς και κονίκλους σε δόσεις μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα και 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επίμυς χορήγηση δόσης μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα από τα δύο φύλα. Σε προ και μεταγεννητικές μελέτες σε επίμυς, σημειώθηκε παρατεταμένος τοκετός σε δόση 1500 mg/kg/ημέρα: το περιθώριο ασφαλείας μεταξύ της έκθεσης στον άνθρωπο και της υψηλότερης μη-αποτελεσματικής δόσης (500 mg/kg/ημέρα) σε επίμυς είναι 480-πλάσια για το oseltamivir και 44-πλάσια για το δραστικό μεταβολίτη αντίστοιχα. Η έκθεση των εμβρύων επίμυων και κονίκλων ήταν περίπου 15 με 20 % αυτής της μητέρας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Προέκταση των δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες σε πειραματόζωα, παρέχει εκτιμήσεις 0,01 mg/ημέρα και 0,3 mg/ημέρα για τις αντίστοιχες ουσίες.

Παρατηρήθηκε πιθανότητα δερματικής ευαισθητοποίησης στο oseltamivir σε μία δοκιμασία “μεγιστοποίησης” σε ινδικά χοιρίδια. Περίπου 50 % των πειραματόζωων που έλαβαν αγωγή με τη δραστική ουσία (μη διαμορφωμένη σε τελικό φαρμακευτικό προϊόν) εμφάνισαν ερύθημα κατόπιν αντίστοιχης χορήγησης. Ανιχνεύθηκε αναστρέψιμη ευερεθιστότητα των οφθαλμών των κονίκλων.

Ενώ πολύ υψηλές εφάπαξ από του στόματος δόσεις oseltamivir phosphate δεν είχαν καμία επίδραση σε ενήλικες επίμυς, τέτοιες δόσεις είχαν τοξική δράση σε κουταβάκια επιμύων ηλικίας 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένου και θανάτου. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 657 mg/kg και υψηλότερες. Σε δόση των 500 mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας αγωγής (δόση των 500 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από την 7^η ως και την 21^η ημέρα μετά τον τοκετό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας καψακίου:

Προζελατινοποιημένο άμυλο (προερχόμενο από άμυλο αραβοσίτου)

Τάλκης

Ποβιδόνη

Κροσκαρμελόζη νατριούχος

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Τιτανίου διοξειδίο (E171)

FD και C Blue 2 (ινδικοκαρμίνιο, E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

7 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα κουτί περιέχει 10 καψάκια σε συσκευασία κυψέλης τύπου triplex (PVC/PE/PVDC, σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 75 mg σκληρό καψάκιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει oseltamivir phosphate, ισοδύναμο με 75 mg oseltamivir. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Το σκληρό καψάκιο έχει γκρι αδιαφανές σώμα με την ένδειξη “ROCHE” και ελαφρά κίτρινο αδιαφανές κάλυμμα και φέρει την εκτύπωση “75 mg”. Οι εκτυπώσεις είναι μπλε χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της γρίπης

Σε ασθενείς ηλικίας ενός έτους και μεγαλύτερους που εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα γρίπης, όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα όταν η θεραπεία ξεκινάει μέσα σε δύο μέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτή η ένδειξη βασίζεται σε κλινικές μελέτες φυσιολογικά εμφανιζόμενης γρίπης στις οποίες η επικρατούσα λοίμωξη ήταν γρίπη τύπου Α (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης.

Πρόληψη της γρίπης

- Πρόληψη κατόπιν έκθεσης με επαφή με κλινικά διαγνωσθέν περιστατικό γρίπης σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.
- Η κατάλληλη χρήση του Tamiflu για την πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση από τις συνθήκες και τον πληθυσμό ο οποίος χρήζει προφύλαξης. Σε εξαιρετικές περιστάσεις (π.χ., στην περίπτωση που δεν ταυτίζονται τα στελέχη της κυκλοφορούσας γρίπης με αυτά του εμβολίου, και στην περίπτωση πανδημίας), θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη εποχιακή προφύλαξη σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα.

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης.

Η χρήση αντιικών για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις. Για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση των αντιικών για θεραπεία και προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ό,τι είναι γνωστό για τα χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων ιών της γρίπης και η επίδραση της νόσου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς ασθενών.

Βάσει των περιορισμένων φαρμακοκινητικών στοιχείων και στοιχείων ασφάλειας, το Tamiflu μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την υποκείμενη κατάσταση του ασθενούς για να εξασφαλίσει ότι υπάρχει δυνητικό όφελος για το παιδί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια Tamiflu και το εναιώρημα Tamiflu είναι βιοϊσοδύναμες μορφές. Δόσεις των 75 mg μπορεί να χορηγούνται είτε

- ως ένα καψάκιο 75 mg ή
- ως ένα καψάκιο 30 mg και ένα καψάκιο 45 mg ή
- μία δόση 30 mg και μία δόση 45 mg εναιωρήματος.

Οι ενήλικες, έφηβοι ή τα παιδιά (> 40 κιλών) που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια μπορούν να λαμβάνουν κατάλληλες δόσεις εναιωρήματος Tamiflu.

Κατά τη διάρκεια καταστάσεων όπου δεν είναι άμεσα διαθέσιμο εμπορικά παρασκευασμένο πόσιμο εναιώρημα Tamiflu, ενήλικες, έφηβοι ή παιδιά που δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια μπορούν να λάβουν τις απαραίτητες δόσεις Tamiflu (βλ. παράγραφο 3 στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης) ανοίγοντας τα καψάκια και χύνοντας το περιεχόμενο των καψακίων σε κατάλληλη, μικρή ποσότητα (1 κουταλάκι του γλυκού μέγιστο) γλυκιάς τροφής όπως κανονικό ή χωρίς ζάχαρη σιρόπι σοκολάτας, μέλι (μόνο για παιδιά δύο ετών ή μεγαλύτερα), καστανή ζάχαρη ή κλασική ζάχαρη διαλυμένη σε νερό, επικαλύψεις για επιδόρπια, συμπυκνωμένο σακχαρούχο γάλα, σάλτσα μήλου ή γιαούρτι για την κάλυψη της πικρής γεύσης. Το μίγμα θα πρέπει να αναδεύεται και όλο το περιεχόμενο να δίνεται στον ασθενή. Το μίγμα θα πρέπει να καταπίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του. Δεν είναι απαραίτητο να χορηγήσετε τυχόν αδιάλυτη λευκή σκόνη καθώς αυτή είναι αδρανές υλικό.

Θεραπεία της γρίπης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατόν μέσα στις πρώτες δύο ημέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της γρίπης.

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη από στόματος δόση είναι 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως, για 5 ημέρες.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg και το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμα.

Για τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση του Tamiflu εναιωρήματος για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών βλέπε τις Π.Χ.Π. του εναιωρήματος Tamiflu και των καψακίων 30mg και 45mg Tamiflu.

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν αγωγή στη δοσολογία ενηλίκων των 75 mg καψακίων δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης του εναιωρήματος Tamiflu ή των καψακίων Tamiflu 30 mg και 45 mg.

Για παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Αναλόγως της παθογένειας του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης, τα παιδιά μεταξύ 6 και 12 μηνών μπορούν να λάβουν αγωγή με Tamiflu κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης, παρόλο που τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χορήγηση δόσης 3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών οδηγεί σε συγκεντρώσεις φαρμάκου στο πλάσμα στην πλειοψηφία των ασθενών παρόμοιες με αυτές που φαίνεται να είναι κλινικά αποτελεσματικές σε παιδιά ενός έτους ή μεγαλύτερα και σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δοσολογία για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών είναι 3 mg ανά κιλό βάρους σώματος δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες θεραπείας.

Πρόληψη της γρίπης

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη δόση για πρόληψη της γρίπης κατόπιν στενής επαφής με μολυσμένο άτομο είναι 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μέσα σε δύο ημέρες από την έκθεση σε ένα μολυσμένο άτομο.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg και το πόσιμο εναιώρημα είναι διαθέσιμα.

Για τη συνιστώμενη δόση πρόληψης κατόπιν έκθεσης του Tamiflu για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών, βλέπε τις Π.Χ.Π. του εναιωρήματος Tamiflu και των καψακίων 30mg και 45mg Tamiflu.

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν πρόληψη με ένα καψάκιο 75mg μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης εναιωρήματος Tamiflu ή τα καψάκια 30mg και 45mg Tamiflu.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη γρίπης κατά τη διάρκεια έξαρσης στην κοινότητα είναι 75 mg oseltamivir μία φορά την ημέρα για μέχρι και 6 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης ούτε για τη θεραπεία, ούτε για την πρόληψη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική διαταραχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Θεραπεία της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη. Οι συνιστώμενες δόσεις περιγράφονται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για θεραπεία
> 30 (ml/min)	75 mg δύο φορές ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως, ή 30 mg εναιωρήματος δύο φορές ημερησίως, ή 30 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Πρόληψη της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για πρόληψη
> 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg κάθε δεύτερη ημέρα , ή 30 mg εναιωρήματος μία φορά ημερησίως, ή 30 mg καψάκια μία φορά ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης εκτός αν υπάρχει απόδειξη σοβαρής νεφρικής βλάβης.

Παιδιά

Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο ενάντια στη νόσο που προκαλείται από τους ιούς της γρίπης. Δεν υπάρχει απόδειξη αποτελεσματικότητας του oseltamivir σε οποιαδήποτε νόσο που προκαλείται από άλλους παράγοντες εκτός από τους ιούς της γρίπης.

Δεν υπάρχει καμμία πληροφορία διαθέσιμη σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του oseltamivir για ασθενείς σε οποιαδήποτε κατάσταση επαρκώς σοβαρή ή ασταθή που να απαιτεί την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του oseltamivir είτε στη θεραπεία είτε στην πρόληψη της γρίπης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στη θεραπεία ατόμων με χρόνια καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκε καμμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών μεταξύ των ομάδων θεραπευτικής αγωγής και εικονικού φαρμάκου σ' αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης. Η χρήση του Tamiflu δεν πρέπει να επηρεάζει την αξιολόγηση ατόμων για ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης. Η προστασία από τη γρίπη διαρκεί μόνο όσο χορηγείται το Tamiflu. Το Tamiflu θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης μόνο όταν αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή δόσης και για τη θεραπεία και για την πρόληψη σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του oseltamivir, όπως η χαμηλή πρωτεϊνική σύνδεση και ο ανεξάρτητος από το CYP 450 και τα συστήματα της γλυκουρονιδάσης μεταβολισμός του (βλ. παράγραφο 5.2), υποδεικνύουν ότι είναι απίθανες κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω αυτών των μηχανισμών.

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν χορηγείται συγχρόνως με προβενεσίδη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης, ενός ισχυρού αναστολέα της ανιονικής οδού της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης, έχει σαν αποτέλεσμα μια περίπου διπλάσια αύξηση στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη του oseltamivir.

Το oseltamivir δεν έχει κινητική αλληλεπίδραση με την αμοξυκιλίνη, η οποία αποβάλλεται μέσω της ίδιας οδού υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση με το oseltamivir σ' αυτή την οδό είναι ασθενής. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να συμπεριλαμβάνουν ανταγωνισμό για νεφρική σωληναριακή έκκριση, λόγω του γνωστού περιθωρίου ασφάλειας για τις περισσότερες από αυτές τις ουσίες, των χαρακτηριστικών αποβολής του δραστικού μεταβολίτη (σπειραματική διήθηση και ανιονική σωληναριακή έκκριση) και της ικανότητας απέκκρισης αυτών των οδών. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται oseltamivir σε άτομα όταν λαμβάνουν παράγοντες με στενό θεραπευτικό περιθώριο που εκκρίνονται ταυτόχρονα (π.χ. χλωροπροπαμίδη, μεθοτρεξάτη, φαινυλβουταζόνη).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του oseltamivir ή του κύριου μεταβολίτη όταν το oseltamivir χορηγείται συγχρόνως με παρακεταμόλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σιμετιδίνη ή με αντιόξινα (υδροξείδια μαγνησίου και αλουμινίου και ανθρακικό ασβέστιο).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Ενώ καμία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δεν έχει διεξαχθεί για τη χρήση του oseltamivir στις έγκυες γυναίκες, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία διαθέσιμα από μετεγκριτικές και αναδρομικές αναφορές παρακολούθησης. Αυτά τα στοιχεία σε συνδυασμό με μελέτες σε πειραματόζωα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ.παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να λάβουν Tamiflu, εφόσον εξετάσουν τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της εγκύου γυναίκας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμωον, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Πολύ περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά στα θηλάζοντα βρέφη που λαμβάνουν oseltamivir και στην απέκκριση του oseltamivir στο μητρικό γάλα. Περιορισμένα στοιχεία κατέδειξαν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα, ωστόσο τα επίπεδα ήταν χαμηλά, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποθεραπευτική δόση για το βρέφος. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις πληροφορίες, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της θηλάζουσας γυναίκας, η χορήγηση του oseltamivir μπορεί να εξετασθεί, όταν υπάρχουν σαφή δυνητικά οφέλη για τις θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Tamiflu δεν έχει καμμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνολική εικόνα ασφάλειας του Tamiflu βασίζεται σε δεδομένα από 2107 ενήλικες και 1032 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή κατά της γρίπης, και σε δεδομένα από 2914 ενήλικες και 99 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν Tamiflu για προφύλαξη από τη γρίπη σε κλινικές δοκιμές. Σε ενήλικες, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος και ναυτία στις μελέτες θεραπείας, και ναυτία και κεφαλαλγία στις μελέτες πρόληψης. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν σε μια μόνο περίπτωση είτε την πρώτη είτε τη δεύτερη ημέρα λήψης της αγωγής και υποχώρησαν αυθόρμητα εντός 1-2 ημερών. Σε παιδιά, η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο έμετος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες υπάγονται στις ακόλουθες κατηγορίες: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες προστίθενται στην αντίστοιχη κατηγορία στον πίνακα σύμφωνα με συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δοκιμών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Θεραπεία και πρόληψη γρίπης σε ενήλικες και εφήβους:

Οι συχνότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ποσοστό ≥ 1 % στην ομάδα του oseltamivir) σε Μελέτες του Tamiflu για τη Θεραπεία και Πρόληψη της Γρίπης σε Ενήλικες και Εφήβους ή από την Μετεγκριτική Παρακολούθηση

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές:				

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Βρογχίτιδα	4 %	5 %	1 %	1 %
Οξεία Βρογχίτιδα	1 %	1 %	0 %	< 1 %
Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού	0 %	0 %	8 %	8 %
Ψυχιατρικές διαταραχές Όχι συχνές: Ψευδαίσθηση ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία	2 %	2 %	20 %	18 %
Συχνές: Αϋπνία	1 %	1 %	1 %	1 %
Όχι συχνές: Σπασμός ^a	< 1 %	0 %	0 %	0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Ίλιγγος	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές: Βήχας	1 %	1 %	6 %	6 %
Ρινορροια	< 1 %	0 %	2 %	1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Ναυτία ^{b,c}	11 %	7 %	8 %	4 %
Συχνές: Έμετος ^c	8 %	3 %	2 %	1 %
Κοιλιακό άλγος	2 %	2 %	2 %	2 %
Διάρροια	6 %	8 %	3 %	3 %
Δυσπεψία	1 %	1 %	2 %	2 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Όχι συχνές: Δερματίτιδα ^a	< 1 %	< 1 %	1 %	1 %
Εξάνθημα ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Κνίδωση ^a	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Εκζεμα ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Γενικές διαταραχές Συχνές: Ζάλη	2 %	3 %	2 %	2 %
Κόπωση	1 %	1 %	8 %	8 %
Άλγος	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Αυτά είναι συμβάματα που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Αναφέρθηκαν επίσης στις συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με τη συχνότητα εμφάνισης που παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα.

^b Άτομα που εμφάνισαν μόνο ναυτία; εξαιρούνται άτομα που εμφάνισαν ναυτία σε συνδυασμό με έμετο.

^c Η διαφορά μεταξύ των ομάδων εικονικού φαρμάκου και oseltamivir ήταν στατιστικά σημαντική.

Θεραπεία και προφύλαξη της γρίπης σε παιδιά:

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Περισσότερο Συχνές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (≥ 1 % στην ομάδα του oseltamivir στις μελέτες θεραπείας και ≥ 10% στην ομάδα του oseltamivir στη μελέτη προφύλαξης) σε Παιδιά

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές:				
Πνευμονία	2 %	3 %	0 %	0 %
Παραρινοκολπίτιδα	2 %	3 %	0 %	0 %
Βρογχίτιδα	2 %	2 %	2 %	0 %
Μέση ωτίτιδα	9 %	11 %	1 %	2 %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές:				
Λεμφαδενοπάθεια	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:				
Άσθμα (συμπ. επιδεινούμενου)	4 %	4 %	0 %	1 %
Επίσταξη	3 %	3 %	1 %	1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:				
Έμετος	15 %	9 %	20 %	10 %
Διάρροια	10 %	11 %	3 %	1 %
Συχνές:				
Ναυτία	3 %	4 %	6 %	4 %
Κοιλιακό άλγος	5 %	4 %	2 %	1 %
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:				
Επιπεφυκίτιδα	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές:				
Διαταραχή ωτός ^c	2 %	1 %	0 %	0 %
Διαταραχή του τυμπανικού υμένα	1 %	1 %	0 %	0 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού Συχνές:				
Δερματίτιδα	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Η μελέτη πρόληψης δεν περιείχε σκέλος εικονικού φαρμάκου, δηλ. ήταν μια μη ελεγχόμενη μελέτη.

^b Μονάδα δόσης = δοσολογία εξαρτώμενη από το βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).

^c Οι ασθενείς εμφάνισαν ωτικό άλγος και πόνο.

Γενικά, η εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά με προϋπάρχον βρογχικό άσθμα ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά.

Περαιτέρω δεδομένα μετεγκριτικής παρακολούθησης για επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: η γρίπη μπορεί να συσχετίζεται με μια ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων συμπεριφοράς τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν συμβάματα όπως παραισθήσεις, παραλήρημα, και μη φυσιολογική συμπεριφορά, μερικά περιστατικά εκ των οποίων είχαν μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή εγκεφαλίτιδας ή εγκεφαλοπάθειας αλλά μπορεί να εμφανιστούν χωρίς εμφανή βαριά νόσο.

Σε ασθενείς με γρίπη που λάμβαναν Tamiflu, υπήρξαν μετεγκριτικές αναφορές σπασμών και παραληρήματος (συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, παραληρήματα, ψευδαισθήσεις, διέγερση, άγχος, εφιάλτες), που σε πολύ λίγα περιστατικά είχαν σαν αποτέλεσμα τυχαίο τραυματισμό ή μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα αναφέρθηκαν πρωτίστως μεταξύ παιδιατρικών και εφήβων ασθενών και συχνά είχαν απότομη έναρξη και ταχεία υποχώρηση. Η συμβολή του Tamiflu σε αυτά τα συμβάματα είναι άγνωστη. Τέτοια νευροψυχιατρικά συμβάματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με γρίπη που δεν λάμβαναν Tamiflu.

Οφθαλμικές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: οπτική διαταραχή.

Καρδιακές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: καρδιακή αρρυθμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Άγνωστη συχνότητα: γαστρεντερικές αιμορραγίες και αιμορραγική κολίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστη συχνότητα: διαταραχές του ηπατοχολικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης ηπατίτιδας και αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με νόσο ομοιάζουσα με γρίπη. Αυτά τα περιστατικά περιλαμβάνουν κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με μοιραία κατάληξη / ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστη συχνότητα: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα και αγγειονευρωτικό οίδημα.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στον πληθυσμό ασφάλειας ηλικιωμένων ασθενών οι οποίοι έλαβαν oseltamivir ή εικονικό φάρμακο συγκριτικά με τον πληθυσμό ενηλίκων ηλικίας μέχρι 65 ετών.

Η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους και ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε υγιείς νέους ενήλικες.

Τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας χορήγησης του oseltamivir για τη θεραπεία της γρίπης σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης (οι οποίες περιλαμβάνουν περισσότερα από 2400 παιδιά αυτής της ηλικίας), από βάσεις δεδομένων των επιδημιολογικών ερευνών και από μετεγκριτικές αναφορές υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας σε

παιδιά μικρότερα του ενός έτους είναι παρόμοιο με το ενδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας σε παιδιά ενός έτους και μεγαλύτερα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία. Ωστόσο, οι αναμενόμενες εκδηλώσεις οξείας υπερδοσολογίας θα ήταν ναυτία, με ή χωρίς συνοδευόμενο έμετο, και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή στην περίπτωση υπέρβασης της δόσης. Δεν είναι γνωστό ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό Κωδικός ATC: J05AH02

Το oseltamivir phosphate είναι ένα προ-φάρμακο του δραστικού μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των ενζύμων neuraminidases (νευραμινιδάσες) του ιού της γρίπης, τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες που ανευρίσκονται στην επιφάνεια του λοιμογόνου παράγοντα. Η δράση του ενζύμου νευραμινιδάση του ιού είναι σημαντική τόσο για την είσοδο του ιού σε μη μολυσμένα κύτταρα όσο και για την αποδέσμευση των πρόσφατα δημιουργηθέντων σωματιδίων του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα και για την περαιτέρω εξάπλωση του λοιμογόνου ιού στο σώμα.

Το oseltamivir carboxylate αναστέλλει τις νευραμινιδάσες του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vitro*. Το oseltamivir phosphate αναστέλλει τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης και την αναπαραγωγή αυτού *in vitro*. Το από στόματος χορηγούμενο oseltamivir αναστέλλει την αναπαραγωγή και την παθογένεση του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vivo* σε μοντέλα πειραματόζωων με λοίμωξη από ιό γρίπης σε αντικές εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν στον άνθρωπο με 75 mg δύο φορές ημερησίως.

Η αντιική δραστηριότητα του oseltamivir για τη γρίπη τύπου A και B υποστηρίχθηκε με πειραματικές μελέτες πρόκλησης σε υγιείς εθελοντές.

Οι τιμές IC₅₀ (συγκέντρωση αναστολής του 50 % του ιικού φορτίου) του ενζύμου της νευραμινιδάσης για το oseltamivir για κλινικά απομονωθείσα γρίπη τύπου A, κυμαίνονταν από 0,1nM μέχρι 1,3nM και για την γρίπη τύπου B ήταν 2,6 nM. Σε δημοσιευμένες δοκιμές έχουν παρατηρηθεί υψηλότερες τιμές IC₅₀ για τη γρίπη τύπου B, μέχρι και διάμεσης τιμής 8,5 nM.

Μειωμένη ευαισθησία της ιικής νευραμινιδάσης

Δεν έχει αποδειχθεί η εμφάνιση φαρμακευτικής αντοχής που να συσχετίζεται με τη χρήση του Tamiflu στις μέχρι σήμερα διενεργημένες κλινικές μελέτες πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης (7 ημέρες), πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης σε ομάδες νοικοκυριών (10 ημέρες) και εποχιακές (42 ημέρες) μελέτες πρόληψης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ιών της γρίπης με μειωμένη ευαισθησία ή καθαρή αντοχή στην οσελταμιβίρη έχει εξεταστεί κατά τη διάρκεια επιχορηγούμενων από τη Roche κλινικών μελετών. Όλοι οι ασθενείς που βρέθηκαν να είναι φορείς ανθεκτικού στην οσελταμιβίρη ιού το έκαναν παροδικά, απέβαλαν φυσιολογικά τον ιό και δεν εμφάνισαν κλινική επιδείνωση.

Πληθυσμός Ασθενών	Ασθενείς με Ανθεκτικές Μεταλλάξεις (%)	
	Φαινοτυπική Ανάλυση*	Γονο- και Φαινοτυπική Ανάλυση*
Ενήλικες και έφηβοι	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Παιδιά (1-12 ετών)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

*Δεν διενεργήθηκε πλήρης γονοτυπική ανάλυση σε όλες τις μελέτες.

Ο ρυθμός εμφάνισης αντοχής μπορεί να είναι υψηλότερος στις νεότερες ηλικιακές ομάδες, και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ιοί ανθεκτικοί στην οσελταμιβίρη οι οποίοι απομονώθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οσελταμιβίρη και εργαστηριακά στελέχη ιών της γρίπης ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη έχουν βρεθεί να περιέχουν μεταλλάξεις στις νευραμινιδάσες N1 και N2. Οι μεταλλάξεις αντοχής έχουν την τάση να είναι εξειδικευμένες ως προς τον υπότυπο του ιού (συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρέθηκαν σε στελέχη H5N1).

Έχουν ανιχνευθεί *in vitro* φυσιολογικά εμφανιζόμενες μεταλλάξεις στον ιό της γρίπης A/H1N1 σχετιζόμενες με μειωμένη ευαισθησία στην οσελταμιβίρη σε ασθενείς, οι οποίοι με βάση τις αναφερόμενες πληροφορίες δεν έχουν εκτεθεί στην οσελταμιβίρη. Η έκταση της μείωσης της ευαισθησίας στην οσελταμιβίρη και η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων ιών εμφανίζεται να ποικίλλει εποχιακά και γεωγραφικά.

Θεραπεία της λοίμωξης της γρίπης

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο έναντι νόσων που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης. Έτσι, παρουσιάζονται στατιστικές αναλύσεις μόνο για άτομα μολυσμένα με γρίπη. Στο γενικό σύνολο (pooled) του πληθυσμού της μελέτης θεραπείας, το οποίο περιελάμβανε τόσο άτομα θετικά στον ιό της γρίπης όσο και άτομα αρνητικά στον ιό της γρίπης (ITT) η βασική αποτελεσματικότητα μειώθηκε αναλογικά με τον αριθμό των αρνητικών στον ιό της γρίπης. Στο συνολικό πληθυσμό υπό θεραπεία, η λοίμωξη από γρίπη επιβεβαιώθηκε σε ποσοστό 67 % (εύρος 46 % μέχρι 74 %) των ασθενών που συγκεντρώθηκαν για να ενταχθούν. Από τα ηλικιωμένα άτομα, ποσοστό 64 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης και από αυτά με καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο, ποσοστό 62 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης. Σε όλες τις μελέτες θεραπείας φάσης III, ασθενείς αναζητούνταν για ένταξη μόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου στην οποία η γρίπη κυκλοφορούσε στην τοπική κοινότητα.

Ενήλικες και εφήβοι ηλικίας 13 ετών και μεγαλύτεροι: Ασθενείς ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν αν ανέφεραν μέσα σε 36 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, πυρετό $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, συνοδευόμενο από ένα τουλάχιστον σύμπτωμα του αναπνευστικού (βήχα, ρινικά συμπτώματα ή πονόλαιμο) και τουλάχιστον ένα συστηματικό σύμπτωμα (μυαλγία, ρίγη / ιδρώτα, κακουχία, κόπωση ή κεφαλαλγία). Σε μία ανάλυση του γενικού συνόλου (pooled) όλων των θετικών στον ιό της γρίπης ενηλίκων και εφήβων (N = 2413) που εντάχθηκαν στις μελέτες θεραπείας, 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες μείωσε τη διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης κατά περίπου μία ημέρα, από 5,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,9 - 5,5 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 4,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,0 - 4,4 ημέρες; $p \leq 0,0001$).

Η αναλογία των ατόμων που παρουσίασαν ειδικές επιπλοκές του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά μειώθηκε από 12,7 % (135/1063) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 8,6 % (116/1350) στην ομάδα πληθυσμού που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0012$).

Θεραπεία της γρίπης σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου: Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) και σε άτομα με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο που λάμβαναν 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες δε μειώθηκε σημαντικά. Η συνολική διάρκεια του πυρετού μειώθηκε κατά μία ημέρα στις ομάδες που λάμβαναν αγωγή με oseltamivir. Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ηλικιωμένους, το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ειδικών επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά, από 19 % (52/268) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 12 % (29/250) στον πληθυσμό που λάμβανε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0156$).

Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά ήταν 17 % (22/133) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 14 % (16/118) στον πληθυσμό που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,5976$).

Θεραπεία γρίπης σε παιδιά: Σε μια μελέτη κατά τα άλλα, υγιών παιδιών (65 % θετικά στον ιό της γρίπης), ηλικίας 1 έως 12 ετών (μέσος όρος ηλικίας 5,3 έτη), τα οποία είχαν πυρετό ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) και, είτε βήχα, είτε οξεία ρινίτιδα, ποσοστό 67 % των θετικών στον ιό της γρίπης ασθενών ήταν

μολυσμένο με ιό γρίπης τύπου Α και 33 % με ιό γρίπης τύπου Β. Η θεραπεία με oseltamivir που ξεκίνησε μέσα σε 48 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, μείωσε σημαντικά το χρόνο μέχρις ότου τα παιδιά να αναρρώσουν (οριζόμενος ως ο χρόνος που διαπιστώθηκε ταυτόχρονα ανάρρωση και ανακούφιση από πυρετό, βήχα και οξεία ρινίτιδα) κατά 1,5 ημέρες (95 % Δ.Ε 0,6 - 2,2 ημέρες, $p < 0,0001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το oseltamivir μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης οξείας μέσης ωτίτιδας από 26,5 % (53/200) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 16 % (29/183) στην ομάδα παιδιών που έλαβαν αγωγή με oseltamivir ($p=0,013$).

Μία δεύτερη μελέτη ολοκληρώθηκε σε 334 παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 12 ετών εκ των οποίων 53,6 % ήταν θετικά στον ιό της γρίπης. Στην ομάδα που έλαβε αγωγή με oseltamivir η διάμεση τιμή διάρκειας της νόσου δε μειώθηκε σημαντικά. Μέχρι την ημέρα 6 (τελευταία ημέρα θεραπείας) ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος ανά δευτερόλεπτο (FEV_1) είχε αυξηθεί κατά 10,8 % στην ομάδα που ακολουθούσε θεραπεία με oseltamivir συγκριτικά με 4,7 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p=0,0148$) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Θεραπεία της λοίμωξης γρίπης τύπου Β: Συνολικά, 15 % του θετικού στον ιό της γρίπης πληθυσμού μολύνθηκε με γρίπη τύπου Β, με τις αναλογίες να κυμαίνονται από 1 έως 33 % στις μεμονωμένες μελέτες. Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου σε άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου Β δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις μεμονωμένες μελέτες. Δεδομένα από 504 άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου Β συγκεντρώθηκαν από όλες τις μελέτες για ανάλυση. Το oseltamivir μείωσε το χρόνο μέχρι την ανακούφιση όλων των συμπτωμάτων κατά 0,7 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,1-1,6 ημέρες; $p=0,022$) και τη διάρκεια του πυρετού ($\geq 37,8^\circ\text{C}$), το βήχα και την οξεία ρινίτιδα κατά μία ημέρα (95 % Δ.Ε. 0,4 - 1,7 ημέρες, $p < 0,001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη της γρίπης

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη νόσου από φυσιολογικά εμφανιζόμενη γρίπη έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά και σε δύο εποχιακές μελέτες πρόληψης. Η βασική παράμετρος αποτελεσματικότητας για όλες αυτές τις μελέτες ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης. Η λοιμογόνος δύναμη της επιδημίας της γρίπης δεν είναι προβλέψιμη και ποικίλλει μέσα σε μια περιοχή και από περίοδο σε περίοδο, κι έτσι, ο απαιτούμενος αριθμός (ατόμων) που χρειάζεται να θεραπευθεί (Number Needed to Treat - NTT) ώστε να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης ποικίλλει.

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης: Σε μία μελέτη σε άτομα που είχαν έλθει σε επαφή (12,6 % εμβολιασθέντες έναντι γρίπης) με ένα περιστατικό γρίπης (περιστατικό “δείκτης” - index case), ξεκίνησε η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως, μέσα σε 2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων στο περιστατικό “δείκτη” και συνεχίστηκε για επτά ημέρες. Η γρίπη επιβεβαιώθηκε σε 163 από τα 377 περιστατικά “δείκτες”. Το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης που εμφανίστηκαν στα άτομα που ήλθαν σε επαφή με επιβεβαιωμένα περιστατικά γρίπης από 24/200 (12 %) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 2/205 (1 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση, [95 % ΔΕ: 6-16, $p \leq 0,0001$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης (NTT) μεταξύ των ατόμων που ήλθαν σε επαφή με πραγματικά περιστατικά γρίπης ήταν 10 (95 % Δ.Ε. 9-12) και 16 (95 % ΔΕ 15 - 19) μεταξύ του συνολικού πληθυσμού (ITT) ανεξαρτήτως της κατάστασης της λοίμωξης στο περιστατικό “δείκτη”.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη φυσικώς αποκτηθείσας νόσου γρίπης έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά τα οποία περιελάμβαναν ενήλικες, εφήβους, και παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, τόσο ως περιστατικά δείκτες όσο και ως περιστατικά που έχουν έλθει σε επαφή ως μέλη της οικογένειας. Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας γι' αυτή τη μελέτη ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης στα νοικοκυριά. Η προφύλαξη με oseltamivir διήρκεσε 10 ημέρες. Στο συνολικό πληθυσμό, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης σε νοικοκυριά από 20 % (27/136) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (10/135) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (62,7 % μείωση, [95 % ΔΕ 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). Στα νοικοκυριά με τα περιστατικά μόλυνσης με γρίπη-δείκτες, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης από

26 % (23/89) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 11 % (9/84) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (58,5 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,6 - 79,6, p = 0,0114]).

Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδας στα παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μεταξύ παιδιών ήταν σημαντικά μειωμένη από 19 % (21/111) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (7/104) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (64,4 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,8 - 85,0, p = 0,0188]). Μεταξύ των παιδιών τα οποία δεν διέσπειραν τον ιό πριν την έναρξη της αγωγής, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μειώθηκε από 21 % (15/70) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 4 % (2/47) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (80,1 % μείωση, [95 % Δ.Ε. 22,0 - 94,9; P = 0,0206]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό γρίπης (NNT) για το συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό ήταν 9 (95 % ΔΕ 7 - 24) και 8 (95 % ΔΕ 6, άνω όριο μη εκτιμητέο) στο συνολικό πληθυσμό (ITT) και στα παιδιατρικά περιστατικά επαφής με περιστατικά δείκτες με λοίμωξη (ITT II), αντίστοιχα.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα: Σε μια ενοποιημένη (pooled) ανάλυση δύο άλλων μελετών που διεξήχθησαν σε μη εμβολιασθέντες, κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες, 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως χορηγούμενα για 6 εβδομάδες μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 25/519 (4,8 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 6/520 (1,2 %) στην ομάδα του oseltamivir (76 % μείωση, [95 % ΔΕ 1,6 - 5,7: p=0,0006]), κατά τη διάρκεια έξαρσης γρίπης στην κοινότητα. Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 28 (95 % Δ.Ε. 24 - 50).

Σε μία μελέτη σε ηλικιωμένους ενοίκους οίκων νοσηλείας, όπου 80 % των συμμετεχόντων έλαβε εμβόλιο την περίοδο της μελέτης, η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 6 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 12/272 (4,4 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 1/276 (0,4 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση [95 % ΔΕ 1,5 - 6,6], p = 0,0015]). Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 25 (95 % Δ.Ε. 23 - 62).

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αξιολόγησης της μείωσης του κινδύνου επιπλοκών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το oseltamivir απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από στόματος χορήγηση oseltamivir phosphate (προ-φάρμακο) και μετατρέπεται εκτεταμένα από ηπατικές κυρίως εστεράσες στο δραστικό μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Τουλάχιστον 75 % μιας από στόματος χορηγούμενης δόσης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία σαν δραστικός μεταβολίτης. Η έκθεση στο προ-φάρμακο είναι μικρότερη από 5 % σε σχέση με το δραστικό μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τόσο του προ-φαρμάκου όσο και του δραστικού μεταβολίτη είναι ανάλογες της δόσης και δεν επηρεάζονται από σύγχρονη χορήγηση με τροφή.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση του oseltamivir carboxylate είναι περίπου 23 λίτρα στους ανθρώπους, ένας όγκος ισοδύναμος με το εξωκυττάριο υγρό σώματος. Καθώς η δράση της νευραμινιδάσης είναι εξωκυτταρική, το oseltamivir carboxylate κατανέμεται σε όλα τα σημεία εξάπλωσης του ιού.

Η σύνδεση του oseltamivir carboxylate με πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος είναι αμελητέα (περίπου 3 %).

Μεταβολισμός

Το oseltamivir μεταβολίζεται εκτεταμένα σε oseltamivir carboxylate με εστεράσες που βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι ούτε η oseltamivir ούτε ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένα υπόστρωμα ή ένας αναστολέας, των κυριότερων ισομορφών του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν αναγνωριστεί συζεύξεις φάσης 2 καμμίας από τις δύο ουσίες *in vivo*.

Αποβολή

Το oseltamivir αφού απορροφηθεί, αποβάλλεται κυρίως (περισσότερο από 90 %) με μετατροπή στο oseltamivir carboxylate. Δε μεταβολίζεται περαιτέρω και αποβάλλεται στα ούρα. Οι κορυφαίες συγκεντρώσεις του oseltamivir carboxylate στο πλάσμα μειώνονται με χρόνο ημιζωής 6 έως 10 ώρες στα περισσότερα άτομα. Ο δραστηκός μεταβολίτης αποβάλλεται εξ ολοκλήρου με νεφρική απέκκριση. Η νεφρική κάθαρση (18,8 l/h) υπερβαίνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (7,5 l/h) υποδεικνύοντας ότι πραγματοποιείται σωληναριακή έκκριση μαζί με σπειραματική διήθηση. Λιγότερο από 20 % μιας από στόματος χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Χορήγηση 100 mg oseltamivir phosphate δύο φορές την ημέρα, για 5 ημέρες, σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας έδειξε ότι η έκθεση στο oseltamivir carboxylate είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έχει διαπιστωθεί από *in vitro* μελέτες ότι η έκθεση στο oseltamivir δεν αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ούτε η έκθεση στο δραστηκό μεταβολίτη αναμένεται να μειωθεί σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η έκθεση στο δραστηκό μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 25 με 35 % υψηλότερη στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 έως 78 ετών) συγκριτικά με ενήλικες μικρότερους των 65 ετών στους οποίους χορηγήθηκαν συγκρίσιμες δόσεις oseltamivir. Οι χρόνοι ημιζωής που παρατηρήθηκαν στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν σε νέους ενήλικες. Με βάση την έκθεση και την ανεκτικότητα στο φάρμακο, δεν απαιτούνται προσαρμογές δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς εκτός αν υπάρχει αποδεδειγμένα σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιά

Παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα: Η φαρμακοκινητική του oseltamivir έχει αξιολογηθεί σε φαρμακοκινητικές μελέτες εφάπαξ δόσης σε παιδιά ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η φαρμακοκινητική επαναλαμβανόμενων δόσεων μελετήθηκε σε ένα μικρό αριθμό παιδιών που εντάχθηκαν σε μία μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα νεότερα σε ηλικία παιδιά απέβαλαν τόσο το προφάρμακο όσο και το δραστηκό μεταβολίτη του ταχύτερα από τους ενήλικες, με αποτέλεσμα χαμηλότερη έκθεση για μια χορηγούμενη δόση σε mg/kg. Δόσεις 2 mg/kg δίνουν εκθέσεις oseltamivir carboxylate συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται σε ενήλικες που λαμβάνουν μία εφάπαξ δόση 75 mg (περίπου 1 mg/kg). Η φαρμακοκινητική του oseltamivir σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών είναι παρόμοια με αυτή σε ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία έκθεσης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών από μία φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική μελέτη ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας μικρότερη των 2 ετών που μολύνθηκαν από γρίπη, η οποία υποδεικνύει ότι για την πλειοψηφία των παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών, η έκθεση που ακολούθησε τη χορήγηση δόσης 3 mg/kg είναι παρόμοια με τις εκθέσεις που σημειώθηκαν σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες που έλαβαν την εγκεκριμένη δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Τα αποτελέσματα από τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά έδειξαν μια τάση δόσοεξαρτώμενης αύξησης της επίπτωσης κάποιων όγκων που είναι χαρακτηριστικοί για τα είδη των τρωκτικών που χρησιμοποιήθηκαν. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης σε σχέση με την αναμενόμενη έκθεση κατά τη χρήση στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν μεταβάλλουν το λόγο οφέλους – κινδύνου του Tamiflu στις εγκεκριμένες του θεραπευτικές ενδείξεις.

Έχουν διεξαχθεί τερατολογικές μελέτες σε επίμυς και κονίκλους σε δόσεις μέχρι και 1500 mg/kg/ ημέρα και 500 mg/kg/ ημέρα, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επίμυς χορήγηση δόσης μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα από τα δύο φύλα. Σε προ και μεταγεννητικές μελέτες σε επίμυς, σημειώθηκε παρατεταμένος τοκετός σε δόση 1500 mg/kg/ημέρα: το περιθώριο ασφαλείας μεταξύ της έκθεσης στον άνθρωπο και της υψηλότερης μη-αποτελεσματικής δόσης (500 mg/kg/ημέρα) σε επίμυς είναι 480-πλάσια για το oseltamivir και 44-πλάσια για το δραστικό μεταβολίτη αντίστοιχα. Η έκθεση των εμβρύων επίμυων και κονίκλων ήταν περίπου 15 με 20 % αυτής της μητέρας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Προέκταση των δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες σε πειραματόζωα, παρέχει εκτιμήσεις 0,01 mg/ημέρα και 0,3 mg/ημέρα για τις αντίστοιχες ουσίες.

Παρατηρήθηκε πιθανότητα δερματικής ευαισθητοποίησης στο oseltamivir σε μία δοκιμασία “μεγιστοποίησης” σε ινδικά χοιρίδια. Περίπου 50 % των πειραματοζώων που έλαβαν αγωγή με τη δραστική ουσία (μη διαμορφωμένη σε τελικό φαρμακευτικό προϊόν) εμφάνισαν ερύθημα κατόπιν αντίστοιχης χορήγησης. Ανιχνεύθηκε αναστρέψιμη ευερεθιστότητα των οφθαλμών των κονίκλων.

Ενώ πολύ υψηλές εφάπαξ από του στόματος δόσεις oseltamivir phosphate δεν είχαν καμία επίδραση σε ενήλικες επίμυς, τέτοιες δόσεις είχαν τοξική δράση σε κουταβάκια επιμύων ηλικίας 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένου και θανάτου. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 657 mg/kg και υψηλότερες. Σε δόση των 500 mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας αγωγής (δόση των 500 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από την 7^η ως και την 21^η ημέρα μετά τον τοκετό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας καψακίου:

Προξελατινοποιημένο άμυλο (προερχόμενο από άμυλο αραβοσίτου)

Τάλκης

Ποβιδόνη

Κροσκαρμελόζη νατριούχος

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Κέλφος καψακίου:

Ζελατίνη

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

FD και C Blue 2 (ινδικοκαρμίνιο, E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

7 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα κουτί περιέχει 10 καψάκια σε συσκευασία κυψέλης τύπου triplex (PVC/PE/PVDC, σφραγισμένη με φύλλο αλουμινίου).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 12 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 γραμμάριο κόνεως για πόσιμο εναιώρημα, περιέχει oseltamivir phosphate ισοδύναμο με 30 mg oseltamivir.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 12 mg oseltamivir.

Μια φιάλη ανασυσταμένου εναιωρήματος (75ml) περιέχει 900mg δραστικής ουσίας (oseltamivir).

Μια φιάλη 30 g ανασυσταμένου εναιωρήματος Tamiflu περιέχει 25,713 g σορβιτόλης. Μια δόση oseltamivir 45 mg χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως αποδίδει 2,6 g σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Η κόνις είναι κοκκιώδης ή συσσωμάτωμα κόκκων, λευκού έως ελαφρά κίτρινου χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της γρίπης

Σε ασθενείς ηλικίας ενός έτους και μεγαλύτερους που εμφανίζουν τυπικά συμπτώματα γρίπης, όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότητα όταν η θεραπεία ξεκινάει μέσα σε δύο μέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Αυτή η ένδειξη βασίζεται σε κλινικές μελέτες φυσιολογικά εμφανιζόμενης γρίπης στις οποίες η επικρατούσα λοίμωξη ήταν γρίπη τύπου A (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης.

Πρόληψη της γρίπης

- Πρόληψη κατόπιν έκθεσης με επαφή με κλινικά διαγνωσθέν περιστατικό γρίπης σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα όταν ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.
- Η κατάλληλη χρήση του Tamiflu για την πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται κατά περίπτωση από τις συνθήκες και τον πληθυσμό ο οποίος χρήζει προφύλαξης. Σε εξαιρετικές περιστάσεις (π.χ., στην περίπτωση που δεν ταυτίζονται τα στελέχη της κυκλοφορούσας γρίπης με αυτά του εμβολίου, και στην περίπτωση πανδημίας), θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη εποχιακή προφύλαξη σε άτομα ηλικίας ενός έτους ή μεγαλύτερα.

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης.

Η χρήση αντιικών για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης θα πρέπει να προσδιορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις. Για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση των αντιικών για θεραπεία και προφύλαξη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι είναι γνωστό για τα χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων ιών της γρίπης και η επίδραση της νόσου σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς ασθενών.

Βάσει των περιορισμένων φαρμακοκινητικών στοιχείων και στοιχείων ασφάλειας, το Tamiflu μπορεί να χρησιμοποιηθεί για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την υποκείμενη κατάσταση του ασθενούς για να εξασφαλίσει ότι υπάρχει δυνητικό όφελος για το παιδί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εναιώρημα Tamiflu και τα καψάκια Tamiflu είναι βιοισοδύναμες μορφές. Δόσεις των 75 mg μπορεί να χορηγούνται είτε

- ως ένα καψάκιο 75 mg ή
- ως ένα καψάκιο 30 mg και ένα καψάκιο 45 mg ή
- μία δόση 30 mg και μία δόση 45 mg εναιωρήματος.

Οι ενήλικες, έφηβοι ή τα παιδιά (> 40 κιλών) που μπορούν να καταπιούν καψάκια μπορούν να λαμβάνουν κατάλληλες δόσεις Tamiflu καψάκια.

Θεραπεία της γρίπης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατόν μέσα στις πρώτες δύο μέρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων της γρίπης.

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη από στόματος δόση είναι 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως, για 5 ημέρες.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Η συνιστώμενη δόση του πόσιμου εναιωρήματος Tamiflu υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα. Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg είναι διαθέσιμα ως εναλλακτικά στη συνιστώμενη δόση του εναιωρήματος Tamiflu.

Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα προσαρμοσμένα με βάση το βάρος συνιστώνται σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα:

Βάρος Σώματος	Συνιστώμενη δόση για 5 ημέρες
≤ 15 κιλά	30 mg δύο φορές ημερησίως
> 15 κιλά έως 23 κιλά	45 mg δύο φορές ημερησίως
> 23 κιλά έως 40 κιλά	60 mg δύο φορές ημερησίως
> 40 κιλά	75 mg δύο φορές ημερησίως

Για τη λήψη της δόσης παρέχεται στο κουτί δοσιμετρική σύριγγα για από στόματος χορήγηση με διαβαθμίσεις 30 mg, 45 mg και 60 mg. Για τη λήψη της δόσης με ακρίβεια, πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά η παρεχόμενη δοσιμετρική σύριγγα για από στόματος χορήγηση.

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν αγωγή στη δοσολογία ενηλίκων των 75 mg καψακίων δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης του εναιωρήματος Tamiflu.

Για παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Αναλόγως της παθογένειας του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης, τα παιδιά μεταξύ 6 και 12 μηνών μπορούν να λάβουν αγωγή με Tamiflu κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας γρίπης, παρόλο που τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χορήγηση δόσης 3 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών οδηγεί σε συγκεντρώσεις φαρμάκου στο πλάσμα στην πλειοψηφία των ασθενών παρόμοιες με αυτές που φαίνεται να είναι κλινικά αποτελεσματικές σε παιδιά ενός έτους ή μεγαλύτερα και σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δοσολογία για θεραπεία σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών είναι 3 mg ανά κιλό βάρους σώματος δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες θεραπείας.

Πρόληψη της γρίπης

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης

Για εφήβους (ηλικίας 13 έως 17 ετών) και για ενήλικες: Η συνιστώμενη δόση για πρόληψη της γρίπης κατόπιν στενής επαφής με ένα μολυσμένο άτομο είναι 75 mg oseltamivir μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατόν μέσα σε δύο ημέρες από την έκθεση σε ένα μολυσμένο άτομο.

Για βρέφη μεγαλύτερα του 1 έτους και για παιδιά ηλικίας 2 έως 12 ετών: Τα καψάκια Tamiflu 30 mg και 45 mg είναι διαθέσιμα ως εναλλακτικά στη συνιστώμενη δόση του εναιωρήματος Tamiflu.

Η συνιστώμενη δόση πρόληψης κατόπιν έκθεσης του Tamiflu είναι:

Βάρος σώματος	Συνιστώμενη δόση για 10 ημέρες
≤ 15 κιλά	30 mg μια φορά ημερησίως
> 15 κιλά έως 23 κιλά	45 mg μια φορά ημερησίως
> 23 κιλά έως 40 κιλά	60 mg μια φορά ημερησίως
> 40 κιλά	75 mg μια φορά ημερησίως

Για τη λήψη της δόσης, παρέχεται στο κουτί δοσιμετρική σύριγγα για από στόματος χορήγηση με διαβαθμίσεις 30 mg, 45 mg και 60 mg. Για τη λήψη της δόσης με ακρίβεια, πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά η παρεχόμενη δοσιμετρική σύριγγα για από στόματος χορήγηση.

Συνιστάται η ανασύσταση του εναιωρήματος Tamiflu να γίνεται από το φαρμακοποιό πριν από τη διάθεσή του στον ασθενή (βλ. παράγραφο 6.6)

Παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 κιλών και τα οποία μπορούν να καταπιούν καψάκια, μπορούν να λάβουν προφύλαξη με ένα καψάκιο 75 mg μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες εναλλακτικά της συνιστώμενης δόσης του εναιωρήματος Tamiflu.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα

Η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη της γρίπης κατά τη διάρκεια έξαρσης στην κοινότητα είναι 75 mg oseltamivir μία φορά την ημέρα για μέχρι και 6 εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης ούτε για τη θεραπεία, ούτε για την πρόληψη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική διαταραχή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Θεραπεία της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη. Οι συνιστώμενες δόσεις περιγράφονται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για θεραπεία
> 30 (ml/min)	75 mg δύο φορές ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως, ή 30 mg εναιωρήματος δύο φορές ημερησίως, ή 30 mg καψάκια δύο φορές ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Πρόληψη της γρίπης: Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική βλάβη όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα.

Κάθαρση κρεατινίνης	Συνιστώμενη δόση για πρόληψη
> 30 (ml/min)	75 mg μία φορά ημερησίως
> 10 έως ≤ 30 (ml/min)	75 mg κάθε δεύτερη μέρα, ή 30 mg εναιωρήματος μια φορά ημερησίως, ή 30 mg καψάκια μια φορά ημερησίως
≤ 10 (ml/min)	Δε συνιστάται
ασθενείς υπό αιμοκάθαρση	Δε συνιστάται

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης εκτός, αν ο ασθενής έχει αποδεδειγμένα σοβαρή νεφρική βλάβη.

Παιδιά

Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο ενάντια στη νόσο που προκαλείται από τους ιούς της γρίπης. Δεν υπάρχει απόδειξη αποτελεσματικότητας του oseltamivir σε οποιαδήποτε νόσο που προκαλείται από άλλους παράγοντες εκτός από τους ιούς της γρίπης.

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία διαθέσιμη σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του oseltamivir για ασθενείς σε οποιαδήποτε κατάσταση επαρκώς σοβαρή ή ασταθή που να απαιτεί την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του oseltamivir είτε στη θεραπεία είτε στην πρόληψη της γρίπης σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στη θεραπεία ατόμων με χρόνια καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών μεταξύ των ομάδων θεραπευτικής αγωγής και εικονικού φαρμάκου σ' αυτό τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tamiflu δεν είναι ένα υποκατάστατο του εμβολιασμού κατά της γρίπης. Η χρήση του Tamiflu δεν πρέπει να επηρεάζει την αξιολόγηση ατόμων για ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης.

Η προστασία από τη γρίπη διαρκεί μόνο όσο χορηγείται το Tamiflu. Το Tamiflu θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και πρόληψη της γρίπης μόνο όταν αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο ιός της γρίπης κυκλοφορεί στην κοινότητα.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσαρμογή δόσης και για τη θεραπεία και για την πρόληψη σε ενήλικες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι επαρκή τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία σε παιδιά με νεφρική δυσλειτουργία ώστε να είναι δυνατόν να δοθεί δοσολογική σύσταση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του oseltamivir, όπως η χαμηλή πρωτεϊνική σύνδεση και ο ανεξάρτητος από το CYP 450 και τα συστήματα της γλυκουρονιδάσης μεταβολισμός του (βλ. παράγραφο 5.2), υποδεικνύουν ότι είναι απίθανες κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω αυτών των μηχανισμών.

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης όταν χορηγείται συγχρόνως με προβενεσίδη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η σύγχρονη χορήγηση προβενεσίδης, ενός ισχυρού αναστολέα της

ανιονικής οδού της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης, έχει σαν αποτέλεσμα μια περίπου διπλάσια αύξηση στην έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη του oseltamivir.

Το oseltamivir δεν έχει κινητική αλληλεπίδραση με την αμοξυκιλλίνη, η οποία αποβάλλεται μέσω της ίδιας οδού υποδεικνύοντας ότι η αλληλεπίδραση με το oseltamivir σ' αυτή την οδό είναι ασθενής. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που να συμπεριλαμβάνουν ανταγωνισμό για νεφρική σωληναριακή έκκριση, λόγω του γνωστού περιθωρίου ασφάλειας για τις περισσότερες από αυτές τις ουσίες, των χαρακτηριστικών αποβολής του δραστικού μεταβολίτη (σπειραματική διήθηση και ανιονική σωληναριακή έκκριση) και της ικανότητας απέκκρισης αυτών των οδών. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνταγογραφείται oseltamivir σε άτομα όταν λαμβάνουν παράγοντες με στενό θεραπευτικό περιθώριο που εκκρίνονται ταυτόχρονα (π.χ. χλωροπροπαμίδη, μεθοτρεξάτη, φαινυλβουταζόνη).

Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του oseltamivir ή του κύριου μεταβολίτη όταν το oseltamivir χορηγείται συγχρόνως με παρακεταμόλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σιμετιδίνη ή με αντιόξινα (υδροξείδια μαγνησίου και αλουμινίου και ανθρακικό ασβέστιο).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Ενώ καμία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δεν έχει διεξαχθεί για τη χρήση του oseltamivir στις έγκυες γυναίκες, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία διαθέσιμα από μετεγκριτικές και αναδρομικές αναφορές παρακολούθησης. Αυτά τα στοιχεία σε συνδυασμό με μελέτες σε πειραματόζωα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι έγκυες γυναίκες μπορούν να λάβουν Tamiflu, εφόσον εξετάσουν τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της εγκύου γυναίκας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Πολύ περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα όσον αφορά στα θηλάζοντα βρέφη που λαμβάνουν oseltamivir και στην απέκκριση του oseltamivir στο μητρικό γάλα. Περιορισμένα στοιχεία κατέδειξαν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης ανιχνεύθηκαν στο μητρικό γάλα, ωστόσο τα επίπεδα ήταν χαμηλά, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποθεραπευτική δόση για το βρέφος. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις πληροφορίες, την παθογένεια του κυκλοφορούντος στελέχους του ιού της γρίπης και την κατάσταση της θηλάζουσας γυναίκας, η χορήγηση του oseltamivir μπορεί να εξετασθεί, όταν υπάρχουν σαφή δυνητικά οφέλη για τις θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Tamiflu δεν έχει καμμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνολική εικόνα ασφάλειας του Tamiflu βασίζεται σε δεδομένα από 2107 ενήλικες και 1032 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή κατά της γρίπης, και σε δεδομένα από 2914 ενήλικες και 99 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν Tamiflu για προφύλαξη από τη γρίπη σε κλινικές δοκιμές. Σε ενήλικες, οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμετος και ναυτία στις μελέτες θεραπείας, και ναυτία και κεφαλαλγία στις μελέτες πρόληψης. Η πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν σε μια μόνο περίπτωση είτε την πρώτη είτε τη δεύτερη ημέρα λήψης της αγωγής και υποχώρησαν αυθόρμητα εντός 1-2 ημερών. Σε παιδιά, η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο έμετος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες υπάγονται στις ακόλουθες κατηγορίες: Πολύ Συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες προστίθενται στην αντίστοιχη κατηγορία στον πίνακα σύμφωνα με συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών δοκιμών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Θεραπεία και πρόληψη γρίπης σε ενήλικες και εφήβους:

Οι συχνότερες Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ποσοστό $\geq 1\%$ στην ομάδα του oseltamivir) σε Μελέτες του Tamiflu για τη Θεραπεία και Πρόληψη της Γρίπης σε Ενήλικες και Εφήβους ή από την Μετεγκριτική Παρακολούθηση

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές: Βρογχίτιδα Οξεία Βρογχίτιδα Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού	4 % 1 % 0 %	5 % 1 % 0 %	1 % 0 % 8 %	1 % < 1 % 8 %
Ψυχιατρικές διαταραχές Όχι συχνές: Ψευδαίσθηση ^a	< 1 %	0 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία Συχνές: Αϋπνία Όχι συχνές: Σπασμός ^a	2 % 1 % < 1 %	2 % 1 % 0 %	20 % 1 % 0 %	18 % 1 % 0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Ίλιγγος	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές: Βήχας Ρινορροια	1 % < 1 %	1 % 0 %	6 % 2 %	6 % 1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Ναυτία ^{b,c} Συχνές: Έμετος ^c Κοιλιακό άλγος Διάρροια Δυσπεψία	11 % 8 % 2 % 6 % 1 %	7 % 3 % 2 % 8 % 1 %	8 % 2 % 2 % 3 % 2 %	4 % 1 % 2 % 3 % 2 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Όχι συχνές: Δερματίτιδα ^a Εξάνθημα ^a Κνίδωση ^a Έκζεμα ^a	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	< 1 % < 1 % < 1 % 0 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %	1 % < 1 % < 1 % < 1 %

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Πρόληψη	
	Oseltamivir 75 mg δύο φορές ημερησίως (n = 1057)	Εικονικό φάρμακο (n = 1050)	Oseltamivir 75 mg μια φορά ημερησίως (n = 1480)	Εικονικό φάρμακο (n = 1434)
Γενικές διαταραχές Συχνές:				
Ζάλη	2 %	3 %	2 %	2 %
Κόπωση	1 %	1 %	8 %	8 %
Άλγος	< 1 %	< 1 %	4 %	3 %

^a Αυτά είναι συμβάματα που εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Αναφέρθηκαν επίσης στις συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες με τη συχνότητα εμφάνισης που παρουσιάζεται στον παραπάνω πίνακα.

^b Άτομα που εμφάνισαν μόνο ναυτία; εξαιρούνται άτομα που εμφάνισαν ναυτία σε συνδυασμό με έμετο.

^c Η διαφορά μεταξύ των ομάδων εικονικού φαρμάκου και oseltamivir ήταν στατιστικά σημαντική.

Θεραπεία και προφύλαξη της γρίπης σε παιδιά:

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις πλέον συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Περισσότερο Συχνές Ανεπιθύμητες Ενέργειες (≥ 1 % στην ομάδα του oseltamivir στις μελέτες θεραπείας και ≥ 10% στην ομάδα του oseltamivir στη μελέτη προφύλαξης) σε Παιδιά

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Συχνές:				
Πνευμονία	2 %	3 %	0 %	0 %
Παραρινοκολπίτιδα	2 %	3 %	0 %	0 %
Βρογχίτιδα	2 %	2 %	2 %	0 %
Μέση ωτίτιδα	9 %	11 %	1 %	2 %
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Συχνές:				
Λεμφαδενοπάθεια	1 %	2 %	< 1 %	0 %
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:				
Άσθμα (συμπ. επιδεινούμενου)	4 %	4 %	0 %	1 %
Επίσταξη	3 %	3 %	1 %	1 %
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές:				
Έμετος	15 %	9 %	20 %	10 %
Διάρροια	10 %	11 %	3 %	1 %
Συχνές:				
Ναυτία	3 %	4 %	6 %	4 %

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος Κατηγορία Συχνότητας Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Ποσοστό Ασθενών που Εμφάνισαν την ΑΕ			
	Θεραπεία		Θεραπεία	Πρόληψη ^a
	Oseltamivir 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 515)	Εικονικό φάρμακο (n = 517)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 158)	Oseltamivir 30 έως 75 mg ^b (n = 99)
Κοιλιακό άλγος	5 %	4 %	2 %	1 %
Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές: Επιπεφυκίτιδα	1 %	< 1 %	0 %	0 %
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Διαταραχή ώτος ^c Διαταραχή του τυμπανικού υμένα	2 % 1 %	1 % 1 %	0 % 0 %	0 % 0 %
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού Συχνές: Δερματίτιδα	1 %	2 %	< 1 %	0 %

^a Η μελέτη πρόληψης δεν περιείχε σκέλος εικονικού φαρμάκου, δηλ. ήταν μια μη ελεγχόμενη μελέτη.

^b Μονάδα δόσης = δοσολογία εξαρτώμενη από το βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).

^c Οι ασθενείς εμφάνισαν ωτικό άλγος και πόνο.

Γενικά, η εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά με προϋπάρχον βρογχικό άσθμα ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε κατά τα άλλα υγιή παιδιά.

Περαιτέρω δεδομένα μετεγκριτικής παρακολούθησης για επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος

Άγνωστη συχνότητα: η γρίπη μπορεί να συσχετίζεται με μια ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων συμπεριφοράς τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν συμβάματα όπως παραισθήσεις, παραλήρημα, και μη φυσιολογική συμπεριφορά, μερικά περιστατικά εκ των οποίων είχαν μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή εγκεφαλίτιδας ή εγκεφαλοπάθειας αλλά μπορεί να εμφανιστούν χωρίς εμφανή βαριά νόσο.

Σε ασθενείς με γρίπη που λάμβαναν Tamiflu, υπήρξαν μετεγκριτικές αναφορές σπασμών και παραληρήματος (συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως αλλοιωμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση, μη φυσιολογική συμπεριφορά, παραληρήματα, ψευδαισθήσεις, διέγερση, άγχος, εφιάλτες), που σε πολύ λίγα περιστατικά είχαν σαν αποτέλεσμα τυχαίο τραυματισμό ή μοιραία έκβαση. Αυτά τα συμβάματα αναφέρθηκαν πρωτίστως μεταξύ παιδιατρικών και εφήβων ασθενών και συχνά είχαν απότομη έναρξη και ταχεία υποχώρηση. Η συμβολή του Tamiflu σε αυτά τα συμβάματα είναι άγνωστη. Τέτοια νευροψυχιατρικά συμβάματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με γρίπη που δεν λάμβαναν Tamiflu.

Οφθαλμικές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: οπτική διαταραχή.

Καρδιακές διαταραχές

Άγνωστη συχνότητα: καρδιακή αρρυθμία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Άγνωστη συχνότητα: γαστρεντερικές αιμορραγίες και αιμορραγική κολίτιδα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστη συχνότητα: διαταραχές του ηπατοχολικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης ηπατίτιδας και αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με νόσο ομοιάζουσα με γρίπη. Αυτά τα περιστατικά περιλαμβάνουν κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με μοιραία κατάληξη / ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστη συχνότητα: σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα και αγγειονευρωτικό οίδημα.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς:

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στον πληθυσμό ασφάλειας ηλικιωμένων ασθενών οι οποίοι έλαβαν oseltamivir ή εικονικό φάρμακο συγκριτικά με τον πληθυσμό ενηλίκων ηλικίας μέχρι 65 ετών.

Η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους και ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο ήταν ποιοτικά παρόμοια με αυτή σε υγιείς νέους ενήλικες.

Τα διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας χορήγησης του oseltamivir για τη θεραπεία της γρίπης σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους από προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρακολούθησης (οι οποίες περιλαμβάνουν περισσότερα από 2400 παιδιά αυτής της ηλικίας), από βάσεις δεδομένων των επιδημιολογικών ερευνών και από μετεγκριτικές αναφορές υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους είναι παρόμοιο με το ενδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας σε παιδιά ενός έτους και μεγαλύτερα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία. Ωστόσο, οι αναμενόμενες εκδηλώσεις οξείας υπερδοσολογίας θα ήταν ναυτία, με ή χωρίς συνοδευόμενο έμετο, και ζάλη. Οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή στην περίπτωση υπέρβασης της δόσης. Δεν είναι γνωστό ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικό.Κωδικός ATC: J05AH02

Το oseltamivir phosphate είναι ένα προ-φάρμακο του δραστικού μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των ενζύμων neuraminidases (νευραμινιδάσες) του ιού της γρίπης, τα οποία είναι γλυκοπρωτεΐνες που ανευρίσκονται στην επιφάνεια του λοιμογόνου παράγοντα. Η δράση του ενζύμου νευραμινιδάση του ιού είναι σημαντική τόσο για την είσοδο του ιού σε μη μολυσμένα κύτταρα όσο και για την αποδέσμευση των πρόσφατα δημιουργηθέντων σωματιδίων του ιού από τα μολυσμένα κύτταρα και για την περαιτέρω εξάπλωση του λοιμογόνου ιού στο σώμα.

Το oseltamivir carboxylate αναστέλλει τις νευραμινιδάσες του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vitro*. Το oseltamivir phosphate αναστέλλει τη λοίμωξη από τον ιό της γρίπης και την αναπαραγωγή αυτού *in vitro*. Το από στόματος χορηγούμενο oseltamivir αναστέλλει την αναπαραγωγή και την παθογένεση του ιού της γρίπης τύπου A και B *in vivo* σε μοντέλα πειραματόζωων με λοίμωξη από ιό γρίπης σε αντιικές εκθέσεις παρόμοιες με αυτές που επιτεύχθηκαν στον άνθρωπο με 75 mg δύο φορές ημερησίως.

Η αντιική δραστηριότητα του oseltamivir για τη γρίπη τύπου A και B υποστηρίχθηκε με πειραματικές μελέτες πρόκλησης σε υγιείς εθελοντές.

Οι τιμές IC50 (συγκέντρωση αναστολής του 50 % του ιικού φορτίου) του ενζύμου της νευραμινιδάσης για το oseltamivir για κλινικά απομονωθείσα γρίπη τύπου Α, κυμαίνονταν από 0,1 nM μέχρι 1,3 nM και για την γρίπη τύπου Β ήταν 2,6 nM. Σε δημοσιευμένες δοκιμές έχουν παρατηρηθεί υψηλότερες τιμές IC50 για τη γρίπη τύπου Β, μέχρι και διάμεσης τιμής 8,5 nM.

Μειωμένη ευαισθησία της ιικής νευραμινιδάσης

Δεν έχει αποδειχθεί η εμφάνιση φαρμακευτικής αντοχής που να συσχετίζεται με τη χρήση του Tamiflu στις μέχρι σήμερα διενεργημένες κλινικές μελέτες πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης (7 ημέρες), πρόληψης της γρίπης κατόπιν έκθεσης σε ομάδες νοικοκυριών (10 ημέρες) και εποχιακές (42 ημέρες) μελέτες πρόληψης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ιών της γρίπης με μειωμένη ευαισθησία ή καθαρή αντοχή στην οσελταμιβίρη έχει εξεταστεί κατά τη διάρκεια επιχορηγούμενων από τη Roche κλινικών μελετών. Όλοι οι ασθενείς που βρέθηκαν να είναι φορείς ανθεκτικού στην οσελταμιβίρη ιού το έκαναν παροδικά, απέβαλαν φυσιολογικά τον ιό και δεν εμφάνισαν κλινική επιδείνωση.

Πληθυσμός Ασθενών	Ασθενείς με Ανθεκτικές Μεταλλάξεις (%)	
	Φαινοτυπική Ανάλυση*	Γονο- και Φαινοτυπική Ανάλυση*
Ενήλικες και έφηβοι	4/1245 (0,32%)	5/1245 (0,4%)
Παιδιά (1-12 ετών)	19/464 (4,1%)	25/464 (5,4%)

*Δεν διενεργήθηκε πλήρης γονοτυπική ανάλυση σε όλες τις μελέτες.

Ο ρυθμός εμφάνισης αντοχής μπορεί να είναι υψηλότερος στις νεότερες ηλικιακές ομάδες, και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ιοί ανθεκτικοί στην οσελταμιβίρη οι οποίοι απομονώθηκαν από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οσελταμιβίρη και εργαστηριακά στελέχη ιών της γρίπης ανθεκτικά στην οσελταμιβίρη έχουν βρεθεί να περιέχουν μεταλλάξεις στις νευραμινιδάσες N1 και N2. Οι μεταλλάξεις αντοχής έχουν την τάση να είναι εξειδικευμένες ως προς τον υπότυπο του ιού (συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρέθηκαν σε στελέχη H5N1).

Έχουν ανιχνευθεί *in vitro* φυσιολογικά εμφανιζόμενες μεταλλάξεις στον ιό της γρίπης A/H1N1 σχετιζόμενες με μειωμένη ευαισθησία στην οσελταμιβίρη σε ασθενείς, οι οποίοι με βάση τις αναφερόμενες πληροφορίες δεν έχουν εκτεθεί στην οσελταμιβίρη. Η έκταση της μείωσης της ευαισθησίας στην οσελταμιβίρη και η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων ιών εμφανίζεται να ποικίλλει εποχιακά και γεωγραφικά.

Θεραπεία της λοίμωξης της γρίπης

Το oseltamivir είναι αποτελεσματικό μόνο έναντι νόσων που προκαλούνται από τον ιό της γρίπης. Έτσι, παρουσιάζονται στατιστικές αναλύσεις μόνο για άτομα μολυσμένα με γρίπη. Στο γενικό σύνολο (pooled) του πληθυσμού της μελέτης θεραπείας, το οποίο περιελάμβανε τόσο άτομα θετικά στον ιό της γρίπης όσο και άτομα αρνητικά στον ιό της γρίπης (ITT) η βασική αποτελεσματικότητα μειώθηκε αναλογικά με τον αριθμό των αρνητικών στον ιό της γρίπης. Στο συνολικό πληθυσμό υπό θεραπεία, η λοίμωξη από γρίπη επιβεβαιώθηκε σε ποσοστό 67 % (εύρος 46 % μέχρι 74 %) των ασθενών που συγκεντρώθηκαν για να ενταχθούν. Από τα ηλικιωμένα άτομα, ποσοστό 64 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης και από αυτά με καρδιακή νόσο και / ή αναπνευστική νόσο, ποσοστό 62 % ήταν θετικό στον ιό της γρίπης. Σε όλες τις μελέτες θεραπείας φάσης III, ασθενείς αναζητούνταν για ένταξη μόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου στην οποία η γρίπη κυκλοφορούσε στην τοπική κοινότητα.

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 13 ετών και μεγαλύτεροι: Ασθενείς ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν αν ανέφεραν μέσα σε 36 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, πυρετό $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, συνοδευόμενο από ένα τουλάχιστον σύμπτωμα του αναπνευστικού (βήχα, ρινικά συμπτώματα ή πονόλαιμο) και τουλάχιστον ένα συστηματικό σύμπτωμα (μυαλγία, ρίγη / ιδρώτα, κακουχία, κόπωση ή κεφαλαλγία). Σε μία ανάλυση του γενικού συνόλου (pooled) όλων των θετικών στον ιό της γρίπης ενηλίκων και εφήβων (N = 2413) που εντάχθηκαν στις μελέτες θεραπείας, 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες μείωσε τη διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης κατά περίπου μία ημέρα, από 5,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,9 - 5,5 ημέρες) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 4,2 ημέρες (95 % Δ.Ε. 4,0 - 4,4 ημέρες; $p \leq 0,0001$).

Η αναλογία των ατόμων που παρουσίασαν ειδικές επιπλοκές του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά μειώθηκε από 12,7 % (135/1063) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 8,6 % (116/1350) στην ομάδα πληθυσμού που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0012$).

Θεραπεία της γρίπης σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου: Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου της γρίπης σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) και σε άτομα με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο που λάμβαναν 75 mg oseltamivir δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες δε μειώθηκε σημαντικά. Η συνολική διάρκεια του πυρετού μειώθηκε κατά μία ημέρα στις ομάδες που λάμβαναν αγωγή με oseltamivir. Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ηλικιωμένους, το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης ειδικών επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά, από 19 % (52/268) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, σε 12 % (29/250) στον πληθυσμό που λάμβανε αγωγή με oseltamivir ($p=0,0156$).

Στους θετικούς στον ιό της γρίπης ασθενείς με χρόνια καρδιακή και / ή αναπνευστική νόσο η συνδυασμένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών του κατώτερου αναπνευστικού (κυρίως βρογχίτιδα) για τις οποίες απαιτήθηκε αγωγή με αντιβιοτικά ήταν 17 % (22/133) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 14 % (16/118) στον πληθυσμό που έλαβε αγωγή με oseltamivir ($p=0,5976$).

Θεραπεία γρίπης σε παιδιά: Σε μια μελέτη κατά τα άλλα, υγιών παιδιών (65 % θετικά στον ιό της γρίπης), ηλικίας 1 έως 12 ετών (μέσος όρος ηλικίας 5,3 έτη), τα οποία είχαν πυρετό ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) και, είτε βήχα, είτε οξεία ρινίτιδα, ποσοστό 67 % των θετικών στον ιό της γρίπης ασθενών ήταν μολυσμένο με ιό γρίπης τύπου A και 33 % με ιό γρίπης τύπου B. Η θεραπεία με oseltamivir που ξεκίνησε μέσα σε 48 ώρες από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων, μείωσε σημαντικά το χρόνο μέχρις ότου τα παιδιά να αναρρώσουν (οριζόμενος ως ο χρόνος που διαπιστώθηκε ταυτόχρονα ανάρρωση και ανακούφιση από πυρετό, βήχα και οξεία ρινίτιδα) κατά 1,5 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,6 - 2,2 ημέρες, $p < 0,0001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το oseltamivir μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης οξείας μέσης ωτίτιδας από 26,5 % (53/200) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 16 % (29/183) στην ομάδα παιδιών που έλαβαν αγωγή με oseltamivir ($p=0,013$).

Μία δεύτερη μελέτη ολοκληρώθηκε σε 334 παιδιά με άσθμα ηλικίας 6 έως 12 ετών εκ των οποίων 53,6 % ήταν θετικά στον ιό της γρίπης. Στην ομάδα που έλαβε αγωγή με oseltamivir η διάμεση τιμή διάρκειας της νόσου δε μειώθηκε σημαντικά. Μέχρι την ημέρα 6 (τελευταία ημέρα θεραπείας) ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος ανά δευτερόλεπτο (FEV_1) είχε αυξηθεί κατά 10,8 % στην ομάδα που ακολουθούσε θεραπεία με oseltamivir συγκριτικά με 4,7 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p=0,0148$) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Θεραπεία της λοίμωξης γρίπης τύπου B: Συνολικά, 15 % του θετικού στον ιό της γρίπης πληθυσμού μολύνθηκε με γρίπη τύπου B, με τις αναλογίες να κυμαίνονται από 1 έως 33 % στις μεμονωμένες μελέτες. Η διάμεση τιμή της διάρκειας της νόσου σε άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου B δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις μεμονωμένες μελέτες. Δεδομένα από 504 άτομα με λοίμωξη γρίπης τύπου B συγκεντρώθηκαν από όλες τις μελέτες για ανάλυση. Το oseltamivir μείωσε το χρόνο μέχρι την ανακούφιση όλων των συμπτωμάτων κατά 0,7 ημέρες (95 % Δ.Ε. 0,1-1,6 ημέρες; $p=0,022$) και τη διάρκεια του πυρετού ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), το βήχα και την οξεία ρινίτιδα κατά μία ημέρα (95 % Δ.Ε. 0,4 - 1,7 ημέρες, $p < 0,001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Πρόληψη της γρίπης

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη νόσου από φυσιολογικά εμφανιζόμενη γρίπη έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά και σε δύο εποχιακές μελέτες πρόληψης. Η βασική παράμετρος αποτελεσματικότητας για όλες αυτές τις μελέτες ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης γρίπης. Η λοιμογόνος δύναμη της επιδημίας της γρίπης δεν είναι προβλέψιμη και ποικίλλει μέσα σε μια περιοχή και από περίοδο σε περίοδο, κι έτσι, ο απαιτούμενος αριθμός (ατόμων) που χρειάζεται να θεραπευθεί (Number Needed to Treat - NTT) ώστε να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης ποικίλλει.

Πρόληψη κατόπιν έκθεσης: Σε μία μελέτη σε άτομα που είχαν έλθει σε επαφή (12,6 % εμβολιασθέντες έναντι γρίπης) με ένα περιστατικό γρίπης (περιστατικό “δείκτης” - index case), ξεκίνησε η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως, μέσα σε 2 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων στο περιστατικό “δείκτη” και συνεχίστηκε για επτά ημέρες. Η γρίπη επιβεβαιώθηκε σε 163 από τα 377 περιστατικά “δείκτες”. Το oseltamivir μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης που εμφανίστηκαν στα άτομα που ήλθαν σε επαφή με επιβεβαιωμένα περιστατικά γρίπης από 24/200 (12 %) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 2/205 (1 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση, [95 % ΔΕ: 6-16, $p \leq 0,0001$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό νόσου γρίπης (NNT) μεταξύ των ατόμων που ήλθαν σε επαφή με πραγματικά περιστατικά γρίπης ήταν 10 (95 % Δ.Ε. 9-12) και 16 (95 % ΔΕ 15 - 19) μεταξύ του συνολικού πληθυσμού (ITT) ανεξαρτήτως της κατάστασης της λοίμωξης στο περιστατικό “δείκτη”.

Η αποτελεσματικότητα του oseltamivir στην πρόληψη φυσικώς αποκτηθείσας νόσου γρίπης έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη πρόληψης κατόπιν έκθεσης σε νοικοκυριά τα οποία περιελάμβαναν ενήλικες, εφήβους, και παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, τόσο ως περιστατικά δείκτες όσο και ως περιστατικά που έχουν έλθει σε επαφή ως μέλη της οικογένειας. Η πρωτεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας γι' αυτή τη μελέτη ήταν η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης στα νοικοκυριά. Η προφύλαξη με oseltamivir διήρκεσε 10 ημέρες. Στο συνολικό πληθυσμό, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης σε νοικοκυριά από 20 % (27/136) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (10/135) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (62,7 % μείωση, [95 % ΔΕ 26,0 - 81,2, $p = 0,0042$]). Στα νοικοκυριά με τα περιστατικά μόλυνσης με γρίπη-δείκτες, υπήρχε μια μείωση στη συχνότητα εμφάνισης της γρίπης από 26 % (23/89) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 11 % (9/84) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (58,5 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,6 - 79,6, $p = 0,0114$]).

Σύμφωνα με την ανάλυση υποομάδας στα παιδιά ηλικίας 1 έως 12 ετών, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μεταξύ παιδιών ήταν σημαντικά μειωμένη από 19 % (21/111) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 7 % (7/104) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (64,4 % μείωση, [95 % ΔΕ 15,8 - 85,0, $p = 0,0188$]). Μεταξύ των παιδιών τα οποία δεν διέσπειραν τον ιό πριν την έναρξη της αγωγής, η συχνότητα εμφάνισης εργαστηριακά επιβεβαιωμένης κλινικής γρίπης μειώθηκε από 21 % (15/70) στην ομάδα που δεν έλαβε πρόληψη σε 4 % (2/47) στην ομάδα που έλαβε πρόληψη (80,1 % μείωση, [95 % Δ.Ε. 22,0 - 94,9; $P = 0,0206$]). Ο απαιτούμενος αριθμός ατόμων που χρειάζεται να θεραπευθεί για να προληφθεί ένα περιστατικό γρίπης (NNT) για το συνολικό παιδιατρικό πληθυσμό ήταν 9 (95 % ΔΕ 7 - 24) και 8 (95 % ΔΕ 6, άνω όριο μη εκτιμητέο) στο συνολικό πληθυσμό (ITT) και στα παιδιατρικά περιστατικά επαφής με περιστατικά δείκτες με λοίμωξη (ITT II), αντίστοιχα.

Πρόληψη κατά τη διάρκεια επιδημίας γρίπης στην κοινότητα: Σε μια ενοποιημένη (pooled) ανάλυση δύο άλλων μελετών που διεξήχθησαν σε μη εμβολιασθέντες, κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες, 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως χορηγούμενα για 6 εβδομάδες μείωσαν σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης των κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 25/519 (4,8 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 6/520 (1,2 %) στην ομάδα του oseltamivir (76 % μείωση, [95 % ΔΕ 1,6 - 5,7; $p=0,0006$]), κατά τη διάρκεια έξαρσης γρίπης στην κοινότητα. Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 28 (95 % Δ.Ε. 24 - 50).

Σε μία μελέτη σε ηλικιωμένους ενοίκους οίκων νοσηλείας, όπου 80 % των συμμετεχόντων έλαβε εμβόλιο την περίοδο της μελέτης, η χορήγηση 75 mg oseltamivir μια φορά ημερησίως για 6 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων γρίπης από 12/272 (4,4 %) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 1/276 (0,4 %) στην ομάδα του oseltamivir (92 % μείωση [95 % ΔΕ 1,5 - 6,6), $p = 0,0015$]). Η τιμή του NNT σ' αυτή τη μελέτη ήταν 25 (95 % Δ.Ε. 23 - 62).

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αξιολόγησης της μείωσης του κινδύνου επιπλοκών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το oseltamivir απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά την από στόματος χορήγηση oseltamivir phosphate (προ-φάρμακο) και μετατρέπεται εκτεταμένα από ηπατικές κυρίως εστεράσες στο δραστικό μεταβολίτη (oseltamivir carboxylate). Τουλάχιστον 75 % μιας από στόματος χορηγούμενης δόσης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία σαν δραστικός μεταβολίτης. Η έκθεση στο προ-φάρμακο είναι μικρότερη από 5 % σε σχέση με το δραστικό μεταβολίτη. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα τόσο του προ-φαρμάκου όσο και του δραστικού μεταβολίτη είναι ανάλογες της δόσης και δεν επηρεάζονται από σύγχρονη χορήγηση με τροφή.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση του oseltamivir carboxylate είναι περίπου 23 λίτρα στους ανθρώπους, ένας όγκος ισοδύναμος με το εξωκυττάριο υγρό σώματος. Καθώς η δράση της νευραμινιδάσης είναι εξωκυτταρική, το oseltamivir carboxylate κατανέμεται σε όλα τα σημεία εξάπλωσης του ιού.

Η σύνδεση του oseltamivir carboxylate με πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος είναι αμελητέα (περίπου 3 %).

Μεταβολισμός

Το oseltamivir μεταβολίζεται εκτεταμένα σε oseltamivir carboxylate με εστεράσες που βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ. Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι ούτε η oseltamivir ούτε ο δραστικός μεταβολίτης είναι ένα υπόστρωμα ή ένας αναστολέας, των κυριότερων ισομορφών του κυτοχρώματος P450. Δεν έχουν αναγνωριστεί συζεύξεις φάσης 2 καμμίας από τις δύο ουσίες *in vivo*.

Αποβολή

Το oseltamivir αφού απορροφηθεί, αποβάλλεται κυρίως (περισσότερο από 90 %) με μετατροπή στο oseltamivir carboxylate. Δε μεταβολίζεται περαιτέρω και αποβάλλεται στα ούρα. Οι κορυφαίες συγκεντρώσεις του oseltamivir carboxylate στο πλάσμα μειώνονται με χρόνο ημιζωής 6 έως 10 ώρες στα περισσότερα άτομα. Ο δραστικός μεταβολίτης αποβάλλεται εξ ολοκλήρου με νεφρική απέκκριση. Η νεφρική κάθαρση (18,8 l/h) υπερβαίνει το ρυθμό πειραματικής διήθησης (7,5 l/h) υποδεικνύοντας ότι πραγματοποιείται σωληναριακή έκκριση μαζί με πειραματική διήθηση. Λιγότερο από 20 % μιας από στόματος χορηγούμενης ραδιοεπισημασμένης δόσης αποβάλλεται στα κόπρανα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Χορήγηση 100 mg oseltamivir phosphate δύο φορές την ημέρα, για 5 ημέρες, σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας έδειξε ότι η έκθεση στο oseltamivir carboxylate είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Για τη δοσολογία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Έχει διαπιστωθεί από *in vitro* μελέτες ότι η έκθεση στο oseltamivir δεν αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά ούτε η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη αναμένεται να μειωθεί σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν 25 με 35 % υψηλότερη στους ηλικιωμένους (ηλικίας 65 έως 78 ετών) συγκριτικά με ενήλικες μικρότερους των 65 ετών στους οποίους χορηγήθηκαν συγκρίσιμες δόσεις oseltamivir. Οι χρόνοι ημιζωής που παρατηρήθηκαν στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν σε νέους ενήλικες. Με βάση την έκθεση και την ανεκτικότητα στο φάρμακο, δεν απαιτούνται προσαρμογές δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς εκτός αν υπάρχει αποδεδειγμένα σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/λεπτό) (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιά

Παιδιά ηλικίας 1 έτους και μεγαλύτερα: Η φαρμακοκινητική του oseltamivir έχει αξιολογηθεί σε φαρμακοκινητικές μελέτες εφάπαξ δόσης σε παιδιά ηλικίας 1 έως 16 ετών. Η φαρμακοκινητική

επαναλαμβανόμενων δόσεων μελετήθηκε σε ένα μικρό αριθμό παιδιών που εντάχθηκαν σε μία μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα νεότερα σε ηλικία παιδιά απέβαλαν τόσο το προφάρμακο όσο και το δραστικό μεταβολίτη του ταχύτερα από τους ενήλικες, με αποτέλεσμα χαμηλότερη έκθεση για μια χορηγούμενη δόση σε mg/kg. Δόσεις 2 mg/kg δίνουν εκθέσεις oseltamivir carboxylate συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται σε ενήλικες που λαμβάνουν μία εφάπαξ δόση 75 mg (περίπου 1 mg/kg). Η φαρμακοκινητική του oseltamivir σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 ετών είναι παρόμοια με αυτή σε ενήλικες.

Παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών: Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία έκθεσης σε παιδιά ηλικίας 6 έως 12 μηνών από μία φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική μελέτη ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε σε παιδιά ηλικίας μικρότερη των 2 ετών που μολύνθηκαν από γρίπη, η οποία υποδεικνύει ότι για την πλειοψηφία των παιδιών ηλικίας 6 έως 12 μηνών, η έκθεση που ακολούθησε τη χορήγηση δόσης 3 mg/kg είναι παρόμοια με τις εκθέσεις που σημειώθηκαν σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες που έλαβαν την εγκεκριμένη δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Τα αποτελέσματα από τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά έδειξαν μια τάση δοσοεξαρτώμενης αύξησης της επίπτωσης κάποιων όγκων που είναι χαρακτηριστικοί για τα είδη των τρωκτικών που χρησιμοποιήθηκαν. Λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης σε σχέση με την αναμενόμενη έκθεση κατά τη χρήση στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δεν μεταβάλλουν το λόγο οφέλους – κινδύνου του Tamiflu στις εγκεκριμένες του θεραπευτικές ενδείξεις.

Έχουν διεξαχθεί τερατολογικές μελέτες σε επίμυς και κονίκλους σε δόσεις μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα και 500 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Σε μία μελέτη γονιμότητας σε επίμυς χορήγηση δόσης μέχρι και 1500 mg/kg/ημέρα δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κανένα από τα δύο φύλα. Σε προ και μεταγεννητικές μελέτες σε επίμυς, σημειώθηκε παρατεταμένος τοκετός σε δόση 1500 mg/kg/ημέρα: το περιθώριο ασφαλείας μεταξύ της έκθεσης στον άνθρωπο και της υψηλότερης μη-αποτελεσματικής δόσης (500 mg/kg/ημέρα) σε επίμυς είναι 480-πλάσια για το oseltamivir και 44-πλάσια για το δραστικό μεταβολίτη αντίστοιχα. Η έκθεση των εμβρύων επίμυων και κονίκλων ήταν περίπου 15 με 20 % αυτής της μητέρας.

Σε θηλάζοντα θηλυκά επίμυων, το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο γάλα. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το oseltamivir και ο δραστικός μεταβολίτης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Προέκταση των δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες σε πειραματόζωα, παρέχει εκτιμήσεις 0,01 mg/ημέρα και 0,3 mg/ημέρα για τις αντίστοιχες ουσίες.

Παρατηρήθηκε πιθανότητα δερματικής ευαισθητοποίησης στο oseltamivir σε μία δοκιμασία “μεγιστοποίησης” σε ινδικά χοιρίδια. Περίπου 50 % των πειραματόζωων που έλαβαν αγωγή με τη δραστική ουσία (μη διαμορφωμένη σε τελικό φαρμακευτικό προϊόν) εμφάνισαν ερύθημα κατόπιν αντίστοιχης χορήγησης. Ανιχνεύθηκε αναστρέψιμη ευερεθιστότητα των οφθαλμών των κονίκλων.

Ενώ πολύ υψηλές εφάπαξ από του στόματος δόσεις oseltamivir phosphate δεν είχαν καμία επίδραση σε ενήλικες επίμυς, τέτοιες δόσεις είχαν τοξική δράση σε κουταβάκια επιμύων ηλικίας 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένου και θανάτου. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις των 657 mg/kg και υψηλότερες. Σε δόση των 500 mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας αγωγής (δόση των 500 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από την 7^η ως και την 21^η ημέρα μετά τον τοκετό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Σορβιτόλη (E420)

Νάτριο κιτρικό δισόξινο (E331[α])

Ξανθάνης κόμμι (E415)

Νάτριο βενζοϊκό (E211)

Σακχαρίνη νατριούχος (E954)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Βελτιωτικό γεύσης μίγματος φρούτων (περιλαμβάνει μαλτοδεξτρίνες [αραβοσίτου], προπυλενογλυκόλη, αραβικό κόμμι E414 και πανομοιότυπες με φυσικές ουσίες - βελτιωτικά γεύσης [αποτελούμενο κυρίως από βελτιωτικό γεύσης μπανάνα, ανανάς και ροδάκινο]).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια για την κόνι για πόσιμο εναιώρημα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Κόνις: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα μπορεί να φυλάσσεται είτε σε θερμοκρασία δωματίου (όχι μεγαλύτερη των 25°C) για 10 μέρες ή σε ψυγείο (2°C - 8°C) για 17 μέρες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει μία αδιαφανή γυάλινη φιάλη (με πλαστικό βιδωτό πώμα ασφάλειας για παιδιά) 100 ml με 30 γραμμάρια κόνεως για πόσιμο εναιώρημα, ένα πλαστικό εξάρτημα προσαρμογής, μια πλαστική δοσιμετρική σύριγγα για από στόματος χορήγηση και ένα πλαστικό κύπελλο μέτρησης. Μετά την ανασύσταση με 52 ml νερό, ο όγκος προς χρησιμοποίηση του πόσιμου εναιωρήματος επιτρέπει τη λήψη 10 δόσεων των 75 mg oseltamivir συνολικά.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συνιστάται η ανασύσταση του Tamiflu να γίνεται από το φαρμακοποιό πριν από τη διάθεσή του στον ασθενή.

Πώς να Ετοιμάσετε το Πόσιμο Εναιώρημα:

1. Χτυπήστε ελαφρά την κλειστή φιάλη αρκετές φορές, για να αναταραχτεί η κόνις.
2. Μετρήστε 52 ml νερού γεμίζοντας το κύπελλο μέτρησης μέχρι το ενδεδειγμένο σημείο (το κύπελλο μέτρησης συμπεριλαμβάνεται στο κουτί).
3. Προσθέστε και τα 52 ml νερού μέσα στη φιάλη, τοποθετείστε ξανά το πώμα και ανακινήστε καλά την κλειστή φιάλη για 15 δευτερόλεπτα.
4. Βγάλτε το πώμα και πιέστε το εξάρτημα προσαρμογής μέσα στο λαιμό της φιάλης.
5. Τοποθετείστε σφιχτά το πώμα πάνω στην κορυφή της φιάλης η οποία τώρα περιλαμβάνει το εξάρτημα προσαρμογής της φιάλης. Αυτό θα εξασφαλίσει ότι το εξάρτημα προσαρμογής έχει προσαρμοστεί στη σωστή θέση στη φιάλη.

Το Tamiflu κόνις για πόσιμο εναιώρημα θα έχει εμφάνιση αδιαφανούς και λευκού ως ελαφρά κίτρινου εναιωρήματος μετά την ανασύσταση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.emea.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

• **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

• **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο ΚΑΚ θα συνεχίσει να καταθέτει ετήσιες ΕΠΠΑ (καταληκτική ημερομηνία (DLP) 21 Σεπτεμβρίου), εκτός αν υποδείξει διαφορετικά η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP).

Σύμφωνα με την Οδηγία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για τα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, το ενημερωμένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακαλούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπροσθέτως, ένα ενημερωμένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (RMP) θα πρέπει να κατατεθεί

- Όταν παραληφθούν νέες πληροφορίες οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την καταγραφή κάποιου σημαντικού ορόσημου (σχετιζόμενου με τη φαρμακοεπαγρύπνηση ή την ελαχιστοποίησης κινδύνου)
- Εφόσον ζητηθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων (EMA)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 30 mg σκληρά καψάκια
Oseltamivir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει oseltamivir phosphate ισοδύναμο με 30 mg oseltamivir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tamiflu 30mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κουφέλες (blisters)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 30 mg καψάκια
Oseltamivir

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 45 mg σκληρά καψάκια
Oseltamivir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει oseltamivir phosphate ισοδύναμο με 45 mg oseltamivir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tamiflu 45mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κουφέλες (blisters)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 45 mg καψάκια
Oseltamivir

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 75 mg σκληρά καψάκια
Oseltamivir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει oseltamivir phosphate ισοδύναμο με 75 mg oseltamivir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tamiflu 75mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κουφέλες (blisters)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tamiflu 75 mg καψάκια
Oseltamivir

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tamiflu 12 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
Oseltamivir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιάλη με 30 g κόνεως για πόσιμο εναιώρημα περιέχει 900mg oseltamivir. Ο τελικός όγκος της φιάλης μετά την ανασύσταση με 52 ml νερού είναι 75ml. Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 12mg oseltamivir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει σορβιτόλη και βενζοϊκό νάτριο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 φιάλη
Επίσης περιέχει 1 πλαστικό εξάρτημα προσαρμογής φιάλης, 1 πλαστικό κύπελλο μέτρησης (52 ml) και 1 πλαστική δοσιμετρική σύριγγα για από στόματος χορήγηση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χορήγηση κατόπιν ανασύστασης
Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν τη χρήση
Διαβάστε το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση και επίσης για τη μέθοδο παρασκευής

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Κόνις: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C
Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα μπορεί να φυλάσσεται είτε σε θερμοκρασία δωματίου (όχι μεγαλύτερη των 25°C) για 10 μέρες ή σε ψυγείο (2°C - 8°C) για 17 μέρες

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/222/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tamiflu

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιάλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tamiflu 12 mg/ml κόνις για πόσιμο εναιώρημα
Oseltamivir

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χορήγηση κατόπιν ανασύστασης
Ανακινήστε καλά τη φιάλη πριν τη χρήση
Διαβάστε το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση και επίσης για τη μέθοδο παρασκευής

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει σορβιτόλη και βενζοϊκό νάτριο

7. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

8. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Κόνις: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C
Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα μπορεί να φυλάσσεται είτε σε θερμοκρασία δωματίου (όχι μεγαλύτερη των 25°C) για 10 μέρες ή σε ψυγείο (2°C - 8°C) για 17 μέρες

9. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο