

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 75 mg капсула, твърда

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 98.5 mg озелтамивир фосфат, съответстващ на 75 mg озелтамивир (*oseltamivir*).

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Твърдата капсула се състои от сиво, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и светло-жълто непрозрачно капаче с отпечатан надпис "75 mg". Печатните надписи са сини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип при възрастни и деца на една година или по-големи със симптоми, типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефективност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите. Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип, при който преобладаващата инфекция е грипен вирус тип А (вж. точка 5.1).

Профилактика на грип

- Постекспозиционна профилактика при възрастни и деца на една година или по-големи след контакт с клинично диагностициран случай на грип, когато в обществото циркулира грипен вирус.
- Уместността на приложението на Tamiflu за профилактика на грип трябва да се определя във всеки отделен случай според обстоятелствата и популацията, изискваща защита. При извънредни ситуации (напр. в случай на несъвпадане между циркулиращите и ваксиналните вирусни щамове и при пандемична ситуация) би могло да се обмисли сезонна профилактика на възрастни и деца на една година или по-големи.

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация.

Приложението на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се решава въз основа на официалните препоръки, като се вземе предвид вариабилността на епидемиологията и значението на заболяването за различните географски области и популации от пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tamiflu капсули и Tamiflu суспензия са биоеквивалентни лекарствени форми, дози от 75 mg могат да се прилагат или като една капсула от 75 mg или като една доза от 30 mg плюс една доза от 45 mg суспензия. Възрастни, юноши или деца (> 40 kg), които не могат да поглъщат капсулите, може да получават подходящи дози от Tamiflu суспензия.

Безопасността и ефективността на Tamiflu при деца на възраст под една година не са установени (вж. точка 5.3).

Лечение на грип

Лечението трябва да се започне колкото е възможно по-рано през първите два дни от появата на симптомите на грипа.

За възрастни и юноши на 13 години или по-големи препоръчителната перорална доза е 75 mg озелтамивир два пъти дневно в продължение на 5 дни.

За деца на една година или по-големи се предлага Tamiflu перорална суспензия. При деца с телесно тегло над 40 kg може да се предпишат капсули в дозата за възрастни 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Профилактика на грип

Постекспозиционна профилактика

При възрастни и юноши на 13 години или по-големи препоръчителната доза за профилактика на грип след близък контакт със заразено лице е 75 mg озелтамивир веднъж дневно в продължение на 10 дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано до два дни от контакта със заразено лице.

Деца с тегло > 40 kg, които могат да поглъщат капсули, за профилактика може също да получават една капсула от 75 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни като алтернатива на препоръчаната доза Tamiflu суспензия.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Препоръчителната доза за профилактика на грип по време на епидемия в обществото е 75 mg озелтамивир веднъж дневно до шест седмици.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата за лечение или профилактика при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни с тежко бъбречно увреждане. Препоръчаните дози са представени подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за лечение
> 30 (ml/min)	75 mg два пъти дневно
> 10 до ≤ 30 (ml/min)	75 mg веднъж дневно или 30 mg суспензия два пъти дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва
пациенти на диализа	Не се препоръчва

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни с тежко бъбречно увреждане, както подробно е представено в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за профилактика
> 30 (ml/min)	75 mg веднъж дневно
>10 до ≤ 30 (ml/min)	75 mg през ден или 30 mg суспензия веднъж дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва
пациенти на диализа	Не се препоръчва

Пациенти в напреднала възраст

Не се изисква коригиране на дозата освен ако няма данни за тежко бъбречно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към озелтамивир фосфат или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Озелтамивир е ефикасен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефективност на озелтамивир при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа.

Безопасността и ефективността на озелтамивир за лечение и профилактика на грип при деца под едногодишна възраст не са установени (вж. точка 5.3).

Няма информация относно безопасността и ефективността на озелтамивир при пациенти с толкова тежко или нестабилно болестно състояние, че да се считат изложени на непосредствен риск, който налага хоспитализация.

Безопасността и ефективността на озелтамивир при лечение или профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти не са установени.

Ефективността на озелтамивир при лечение на лица с хронично сърдечно заболяване и/или респираторно заболяване не е установена. Не е наблюдавана разлика в честотата на усложнения между групите на лечение и на плацебо при тази популация (вж. точка 5.1).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация. Приложението на Tamiflu не трябва да повлиява отношението на хората към ежегодната противогрипна ваксинация. Защитата срещу грип продължава само докато се прилага Tamiflu. Tamiflu трябва да се използва за лечение и профилактика на грип само когато надеждни епидемиологични данни показват, че в обществото циркулира грипен вирус.

Тежко бъбречно увреждане

Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при възрастни с тежка бъбречна недостатъчност. Няма данни относно безопасността и ефективността на озелтамивир при деца с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на фармакокинетичните свойства на озелтамивир, като ниската степен на свързване с протеините и метаболизъм, независим от CYP450 и глюкуронидазните системи (вж. точка 5.2), може да се предположи, че клинично значимите лекарствени взаимодействия чрез тези механизми не са вероятни.

Не се изисква коригиране на дозата, когато се прилага едновременно с пробенецид при пациенти с нормална бъбречна функция. Едновременното приложение на пробенецид, мощен инхибитор на анионните пътища на бъбречната тубулна секреция, води до близо двукратно увеличение на експозицията на активния метаболит на озелтамивир.

Озелтамивир няма кинетично взаимодействие с амоксицилин, който се елиминира по същия път, което показва, че взаимодействието на озелтамивир с този път е слабо изразено.

Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, характеристиките на отделяне на активния метаболит (гломерулна филтрация и анионна тубулна секреция) и възможностите на тези пътища за екскреция. Трябва да се внимава обаче, когато се предписва озелтамивир на лица, които се лекуват с лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същите пътища (напр. хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между озелтамивир или главния му метаболит, когато озелтамивир се прилага едновременно с парацетамол, ацетилсалицилова

киселина, циметидин или с антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати).

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на озелтамивир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Озелтамивир не трябва да се използва по време на бременност освен ако потенциалната полза за майката не оправдава потенциалния риск за фетуса.

Озелтамивир и активният му метаболит се екскретират в кърмата на кърмещи плъхове. Не е известно дали озелтамивир или активният му метаболит се екскретират в кърмата при човека. Озелтамивир трябва да се използва по време на кърмене само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Tamiflu да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на грип при възрастни и юноши: Общо 2107 пациенти са взели участие в клинични изпитвания фаза III за лечение на грип. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене, повръщане и коремна болка. Повечето от тези събития са били съобщавани еднократно на първия или втория ден от лечението и са отзвучавали спонтанно до 1-2 дни. Всички събития, съобщавани често (т.е. с честота от най-малко 1%, независимо от причинно-следствената връзка) при лица, получаващи озелтамивир 75 mg два пъти дневно, са включени в таблицата по-долу.

Лечение на грип при пациенти в напреднала възраст: Като цяло профилът на безопасност при пациентите в напреднала възраст е бил подобен на този при възрастни до 65 години: честотата на гадене е била по-ниска при лицата в напреднала възраст, лекувани с озелтамивир (6,7%), в сравнение с тези, които приемат плацебо (7,8%), докато честотата на повръщане е била по-висока при тези, които са получавали озелтамивир (4,7%), отколкото при получаващите плацебо (3,1%).

Профилът на нежеланите събития при юноши и при пациентите с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване е бил качествено сходен на този при здрави млади индивиди.

Профилактика на грип: При клиничните проучвания за профилактика, където дозата на озелтамивир е била 75 mg веднъж дневно в продължение до 6 седмици, нежеланите събития, съобщавани по-често при лица, получавали озелтамивир, в сравнение с лицата, получавали плацебо (освен събитията, изброени в таблицата по-долу), са били: болка, ринорея, диспепсия и инфекция на горните дихателни пътища. Няма клинично значими разлики в профила на безопасност при лицата в напреднала възраст, които са получавали озелтамивир или плацебо, в сравнение с по-младата популация.

Най-честите нежелани събития по време на клинични изпитвания при естествено придобит грип

Системо-органични класове	Нежелано събитие	Лечение	Профилактика
---------------------------	------------------	---------	--------------

		Плацебо (N = 1050)	Озелтамивир 75 mg два пъти дневно (N = 1057)	Плацебо (N = 1434)	Озелтамивир 75 mg веднъж дневно (N = 1480)
Стомашно- чревни нарушения	Повръщане ²	3,0%	8,0%	1,0%	2,1%
	Гадене ^{1,2}	5,7%	7,9%	3,9%	7,0%
	Диария	8,0%	5,5%	2,6%	3,2%
	Коремна болка	2,0%	2,2%	1,6%	2,0%
Инфекции и инфекции	Бронхит	5,0%	3,7%	1,2%	0,7%
	Бронхит остър	1,0%	1,0%	-	-
	Кашлица	1,1 %	0,9 %	6,0 %	5,6 %
Общи нарушения	Замайване	3,0%	1,9%	1,5%	1,6%
	Умора	0,7%	0,8%	7,5%	7,9%
Неврологичн и нарушения	Главоболие	1,5%	1,6%	17,5%	20,1%
	Безсъние	1,0%	1,0%	1,0%	1,2%
	Световъртеж	0,6 %	0,9 %	0,2 %	0,3 %

¹ Лица, които са имали само гадене; изключени са лицата, които са имали гадене едновременно с повръщане.

² Разликата между групите с плацебо и озелтамивир е била статистически значима.

Лечение на грип при деца: Общо 1032 деца на възраст от 1 до 12 години (включително 695 иначе здрави деца на възраст от 1 до 12 години и 334 деца с астма на възраст от 6 до 12 години) са взели участие в клиничните проучвания фаза III с озелтамивир, прилаган за лечение на грип. Общо 515 деца са лекувани с озелтамивир суспензия. Нежеланите събития, възникнали при над 1% от децата, получавали озелтамивир, са изброени в таблицата по-долу. Най-често съобщаваното нежелано събитие е било повръщането. Други събития, съобщавани по-често, при деца, лекувани с озелтамивир, са включвали коремна болка, епистаксис, нарушения на ушите и конюнктивит. В голямото мнозинство от случаите тези събития обикновено са се появявали веднъж, отзвучавали са въпреки продължаването на приема и не са довели до прекъсване на лечението.

Най-честите нежелани събития по време на клинични изпитвания при естествено придобит грип при деца
[Нежелани събития, възникнали при лечение на >1% от пациентите в детска възраст]

Нежелано събитие	Лечение ^a		Лечение ^b		Профилактика ^b	
	Плацебо N = 517	Озелтамивир 2 mg/kg два пъти дневно N = 515	Озелтамивир 30 до 75 mg ^c N = 158	Озелтамивир 30 до 75 mg ^c N = 99		
Повръщане	48 (9,3%)	77 (15,0%)	31 (19,6%)	10 (10,1%)		
Диария	55 (10,6%)	49 (9,5%)	5 (3,2%)	1 (1,0%)		
Отит на средното ухо	58 (11,2%)	45 (8,7%)	2 (1,3%)	2 (2,0%)		
Коремна болка	20 (3,9%)	24 (4,7%)	3 (1,9%)	3 (3,0%)		
Астма (включително влошаване)	19 (3,7%)	18 (3,5%)	-	1 (1,0%)		
Гадене	22 (4,3%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)		
Епистаксис	13 (2,5%)	16 (3,1%)	2 (1,3%)	1 (1,0%)		
Пневмония	17 (3,3%)	10 (1,9%)	-	-		
Нарушения на ушите	6 (1,2%)	9 (1,7%)	-	-		
Синузит	13 (2,5%)	9 (1,7%)	-	-		
Бронхит	11 (2,1%)	8 (1,6%)	3 (1,9%)	-		

Нежелано събитие	Лечение ^a		Лечение ^b	Профилактика ^b
	Плацебо N = 517	Озелтамивир 2 mg/kg два пъти дневно N = 515	Озелтамивир 30 до 75 mg ^c N = 158	Озелтамивир 30 до 75 mg ^c N = 99
Конюнктивит	2 (0,4%)	5 (1,0%)	-	-
Дерматит	10 (1,9%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-
Лимфаденопатия	8 (1,5%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-
Нарушения на тъпанчевата мембрана	6 (1,2%)	5 (1,0%)	-	-

^a Обобщени данни от клинични изпитвания фаза III при лечение с Tamiflu на естествено придобит грип.

^b Неконтролирано клинично изпитване, сравняващо приложение с цел лечение (прием два пъти дневно в продължение на 5 дни) с приложение с цел профилактика (прием веднъж дневно в продължение на 10 дни).

^c 30 до 75 mg = дозиране въз основа на възрастта (вж. точка 5.1).

Включените нежелани събития са: всички събития, съобщени по време на клиничните изпитвания с цел лечение с честота $\geq 1\%$ в групата с озелтамивир 2 mg/kg два пъти дневно.

Като цяло профилът на нежеланите събития при децата с астма е бил качествено подобен на този при иначе здрави деца.

Профилактика на грип при деца

Пациенти в детска възраст от 1 до 12 години са участвали в постекспозиционно проучване за профилактика в домакинствата, както като отделни случаи (n = 134), така и като контактни (n = 222). Стомашно-чревните събития, особено повръщане, са били най-често съобщаваните. Нежеланите събития са съответствали на наблюдаваните преди това (вж. горната таблица).

Наблюдавани в клиничната практика: Следните нежелани реакции са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на озелтамивир: дерматит, обрив, екзема, уртикария, ангионевротична едема, реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, както и много редки съобщения за тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и еритема мултиформе. Освен това, има много редки съобщения за нарушения на хепато-билиарната система, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване.

По време на приложение на Tamiflu се съобщава за гърчове и психични събития като потиснато съзнание, необичайно поведение, халюцинации и делириум. В редки случаи делириумът е довел до случайни наранявания. Симптомите главно се съобщават при деца и юноши. Гърчове и психични симптоми се съобщават също и при пациенти с грип, неприемащи Tamiflu.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране. Очакваните прояви на остро предозиране обаче са гадене, със или без съпътстващо повръщане, и замаяване. Пациентите трябва да преустановят лечението в случай на предозиране. Не е известен специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусно средство
АТС код: J05AN02

Озелтамивир фосфат е прекурсор на активния метаболит (озелтамивир карбоксилат). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се върху повърхността на вируса. Активността на вирусния невраминидазен ензим е важна както за вирусното навлизане в неинфектираните клетки, така и за освобождаването на скоро образуваните вирусни частици от заразените клетки и по-нататъшното разпространение на вирусната инфекция в организма.

Озелтамивир карбоксилат инхибира *in vitro* невраминидазите на грипните вируси тип А и В. Озелтамивир фосфат инхибира инфектирането и репликацията на грипния вирус *in vitro*. Озелтамивир, приложен перорално, инхибира *in vivo* репликацията и патогенността на грипните вируси тип А и В при животински модели на грипна инфекция при антивирусна експозиция, подобна на тази, постигната при човека със 75 mg два пъти дневно.

Антивирусната активност на озелтамивир към грипните вируси тип А и В е била подкрепена от експериментални изследвания при здрави доброволци.

Стойностите на IC50 на невраминидазния ензим за озелтамивир при клинично изолиран грипен вирус тип А са варирали от 0,1 nM до 1,3 nM, а за грипен вирус тип В са били 2,6 nM. Повисоки стойности на IC50 за грипен вирус тип В до средно 8,5 nM са били наблюдавани при публикувани клинични изпитвания.

Намалена чувствителност на вирусната невраминидаза: Няма данни за възникване на лекарствена резистентност, свързана с употребата на Tamiflu по време на клиничните изпитвания, провеждани до сега след експозиция (7 дни), след експозиция на групи вътре в домакинствата (10 дни) и при сезонна профилактика на грип (42 дни).

Рискът от възникване на лекарствена резистентност при клинична употреба за лечение на грип е широко изследван. При всички клинични изпитвания с естествено придобита инфекция е установено, че 0,32% (4/1245) от възрастните и юношите и 4,1% (19/464, в граници от 0-19% в отделни изпитвания) от децата на възраст от 1 до 12 години са били за кратко носители на грипен вирус с намалена невраминидазна чувствителност към озелтамивир карбоксилат. Появата на резистентност може да бъде по-честа при малки деца и при деца, които са били с имуносупресия, или при които е прилаган озелтамивир в ниски дози. Пациентите, носители на резистентен вирус, са го елиминирали нормално и не са показали клинично влошаване. Рядко има съобщения за щамове на резистентен към озелтамивир вирус при пациенти, при които не е потвърдена експозиция на озелтамивир. Всички резистентни генотипове са без предимство в сравнение със съответния изолат на дивия тип и има голяма вероятност да са по-слабо заразни при човека. Досега няма данни за резистентност на грипен вирус тип В *in vitro* или при клиничните изпитвания.

Лечение на грипна инфекция

Озелтамивир е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Поради това са представени статистически анализи само за лица, заразени с грип. В обобщената популация от клинично изпитване с цел лечение, която е включвала и грип-положителни и отрицателни индивиди (ITT), първичната ефективност е била понижена пропорционално на броя на грип-отрицателните лица. В общата популация, на която е приложено лечение, грипната инфекция е била потвърдена при 67% (с граници 46% до 74%) от набраните пациенти. 64% от лицата в напреднала възраст и 62% от тези с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване са били грип-положителни. При всички клинични изпитвания фаза III с цел лечение пациентите са били набирани само през периода, когато грипът е циркулирал в местните общности.

Възрастни и юноши на 13-годишна възраст и по-големи: Пациентите са били избирани за участие, ако са съобщавали до 36 часа след появата на симптомите, ако са имали фебрилитет $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, придружен най-малко от един респираторен симптом (кашлица, назални симптоми или болки в гърлото) и най-малко един системен симптом (миалгия, студени тръпки/изпотяване, неразположение, умора или главоболие). В обобщен анализ на резултатите от всички грип-

положителни възрастни и юноши ($N = 2413$), включени в клиничното изпитване с цел лечение, озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил средната продължителност на грипното заболяване приблизително с един ден, от 5,2 дни (95% доверителен интервал 4,9 – 5,5 дни) в групата с плацебо до 4,2 дни (95% доверителен интервал 4,0 – 4,4 дни) ($p \leq 0,0001$).

Процентът на лицата, които са развили определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е бил намален от 12,7% (135/1063) в групата с плацебо на 8,6% (116/1350) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,0012$).

Лечение на грип при популации с висок риск:

Средната продължителност на заболяването от грип при лица в напреднала възраст (≥ 65 години) и при лица с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване, получавали озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни, не е била значимо намалена. Общата продължителност на фебрилитета е била намалена с един ден в групите, лекувани с озелтамивир. При грип-положителните лица в напреднала възраст озелтамивир значимо е намалил честотата на определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, от 19% (52/268) в групата с плацебо на 12% (29/250) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,0156$).

При грип-положителни пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване комбинираната честота на усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е била 17% (22/133) в групата с плацебо и 14% (16/118) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,5976$).

Лечение на грип при деца: В клинично изпитване при иначе здрави деца (65% грип-положителни) на възраст от 1 до 12 години (средна възраст 5,3 години), които са имали фебрилитет ($\geq 37,8^\circ\text{C}$) плюс кашлица или ринит, 67% от грип-положителните пациенти са били заразени с грипен вирус тип А и 33% с грипен вирус тип В. Лечението с озелтамивир, започнало до 48 часа от появата на симптомите, значимо е намалило времето за оздравяване (определено едновременно като възвръщане към нормалното здравословно състояние и активност и спадане на фебрилитета, облекчаване на кашлицата и ринита) с 1,5 дни (95% доверителен интервал 0,6 – 2,2 дни, $p < 0,0001$) в сравнение с плацебо. Озелтамивир е намалил честотата на остър отит на средното ухо от 26,5% (53/200) в групата с плацебо до 16% (29/183) при децата, лекувани с озелтамивир ($p = 0,013$).

Второ проучване е било завършено при 334 деца с астма на възраст от 6 до 12 години, от които 53,6% са били грип-положителни. В групата, лекувана с озелтамивир, средната продължителност на заболяването не е била намалена значимо. До ден 6 (последният ден от лечението) FEV₁ се е повишил с 10,8% в групата, лекувана с озелтамивир, в сравнение с 4,7% от тази популация с плацебо ($p = 0,0148$).

Лечение на инфекция с грипен вирус тип В: Общо 15% от грип-положителната популация е била инфектирана с грипен вирус тип В, като процентът е бил в граници от 1 до 33% при отделните проучвания. Средната продължителност на заболяването при лица, заразени с грипен вирус тип В, не се е различавала значимо между различните групи на лечение в отделните проучвания. Данните от 504 лица, заразени с грипен вирус тип В, са били обобщени от всички изпитвания за анализ. Озелтамивир е намалил времето до облекчаване на всички симптоми с 0,7 дни (95% доверителен интервал 0,1 – 1,6 дни; $p = 0,022$) и продължителността на фебрилитета ($\geq 37,8^\circ\text{C}$), кашлицата и ринита с един ден (95% доверителен интервал 0,4 – 1,7 дни; $p < 0,001$) в сравнение с плацебо.

Профилактика на грип

Ефективността на озелтамивир за профилактика на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в едно проучване с цел профилактика след контакт в домакинството и две изпитвания

с цел сезонна профилактика. Първичният показател за ефективност при всички тези проучвания е била честотата на лабораторно потвърдени случаи на грип. Вирулентността на грипната епидемия не е предвидима и варира в рамките на областта и от сезон на сезон, поради това броят пациенти, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

Постекспозиционна профилактика: В клинично изпитване при лица в контакт с изолиран случай на грип (12,6% ваксинирани срещу грип), приложението на озелтамивир 75 mg веднъж дневно е започнало до 2 дни от появата на симптомите при заразявания с грип и е продължило седем дни. Грип е бил потвърден при 163 от 377 отделни случая. Озелтамивир значително е понижил честотата на клинично проявено грипно заболяване, възникнало при контактните лица, при които е потвърдено заболяването, от 24/200 (12%) в групата с плацебо на 2/205 (1%) в групата с озелтамивир (92% намаление (95% доверителен интервал 6 – 16), $p \leq 0,0001$). Броят пациенти, които е било необходимо да се лекуват (БНЛ) в контакт с истински случаи на грип, е бил 10 (95% доверителен интервал 9 – 12) и е бил 16 (95% доверителен интервал 15 – 19) в цялата популация (ITT), независимо от състоянието на инфекцията в отделния случай.

Ефективността на озелтамивир за предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване на постекспозиционна профилактика в домакинствата, което е включвало възрастни, юноши и деца на възраст от 1 до 12 години, както като отделни случаи, така и като контактни в семейството. Показателят за първична ефективност в това изпитване е била честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип в домакинствата.

Профилактиката с озелтамивир е продължила 10 дни. В общата популация е имало понижение в честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип в домакинствата от 20% (27/136) в групата, която не е получавала профилактично лечение, на 7% (10/135) в групата, която е получавала профилактика (намаление с 62,7%, [95% доверителен интервал 26,0-81,2]; $p = 0,0042$).

В семействата, където е имало отделни случаи на инфектирани с грип, е наблюдавано понижение в честотата на заболяемост от грип от 26% (23/89) в групата, която не е получавала профилактика, на 11% (9/84) в групата, получавала профилактично лечение (намаление с 58,5%, [95% доверителен интервал 15,6-79,6; $p = 0,0114$]).

Според анализа в подгрупата при деца на възраст от 1 до 12 години, честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип сред децата значително е намаляла от 19% (21/111) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (7/104) в групата, получавала (64,4% намаление, (95% доверителен интервал 15,8-85,0); $p = 0,0188$). При децата, които в началото на изпитването още не отделят вируса, честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип е намаляла от 21% (15/70) в групата, която не получавала профилактика, на 4% (2/47) в групата, получавала профилактика (80,1% намаление (95% доверителен интервал 22,0-94,9); $p = 0,0206$). БНЛ за цялата популация в детска възраст е бил 9 (95% доверителен интервал 7-24) и 8 (95% доверителен интервал 6, горната граница не е измерена) за цялата популация (ITT) и съответно при децата, контактни с отделни инфектирани случаи (ITTII).

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: В един обобщен анализ на две други клинични изпитвания, проведени при неваксинирани, иначе здрави възрастни, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо е намалил честотата на клинично проявено грипно заболяване от 25/519 (4,8%) в групата с плацебо на 6/520 (1,2%) в групата с озелтамивир (76% намаление (95% доверителен интервал 1,6 – 5,7); $p = 0,0006$) по време на грипна епидемия в обществото. БНЛ при това проучване е бил 28 (95% доверителен интервал 24 – 50).

В едно клинично изпитване, където са участвали лица в напреднала възраст, пребиваващи в домове за възрастни хора, от които 80% са били ваксинирани през сезона на проучването, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо е намалил честотата на клинично проявено грипно заболяване от 12/272 (4,4%) в групата с плацебо на 1/276 (0,4%) в групата с озелтамивир (92% намаление, (95% доверителен интервал 1,5 – 6,6); $p = 0,0015$). БНЛ при това проучване е бил 25 (95% доверителен интервал 23 – 62).

Не са провеждани специфични проучвания за оценка на намалението на риска от усложнения.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Озелтамивир се резорбира добре от стомашно-чревния тракт след перорално приложение на озелтамивир фосфат (прекурсор) и се метаболизира в голяма степен като се превръща в активния метаболит (озелтамивир карбоксилат) предимно с помощта на чернодробните естерази. Най-малко 75% от пероралната доза достига системното кръвообращение под формата на активен метаболит. Експозицията на прекурсора по отношение на активния метаболит е по-малка от 5%. Плазмените концентрации на прекурсора и на активния метаболит са пропорционални на дозата и не се повлияват от едновременно приложение с храна.

Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние на озелтамивир карбоксилат при човека е приблизително 23 литра – обем, еквивалентен на екстрацелуларната телесна течност. Тъй като невраминидазната активност е екстрацелуларна, озелтамивир карбоксилат се разпределя във всички места на разпространение на грипния вирус.

Свързването на озелтамивир карбоксилат с плазмените протеини при човека е незначително (приблизително 3%).

Метаболизъм

Озелтамивир е подложен на екстензивно превръщане до озелтамивир карбоксилат от естеразите, намиращи се предимно в черния дроб. Изследвания *in vitro* са показали, че нито озелтамивир, нито активният му метаболит са субстрати или инхибитори на изоформите на основния цитохром P450. Не са идентифицирани *in vivo* конюгати от фаза 2 на двете съединения.

Елиминиране

Резорбираният озелтамивир се елиминира предимно (> 90%) чрез превръщането му в озелтамивир карбоксилат. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Максималните плазмени концентрации на озелтамивир карбоксилат намаляват с време на полуживот от 6 до 10 часа при повечето индивиди. Активният метаболит се елиминира изцяло чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс (18,8 l/h) превишава степента на гломерулната филтрация (7,5 l/h), което показва, че освен гломерулната филтрация се извършва и тубулна секреция. По-малко от 20% от пероралната белязана доза се елиминира с фекалиите.

Бъбречно увреждане

Приложението на 100 mg озелтамивир фосфат два пъти дневно в продължение на 5 дни при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане показва, че експозицията на озелтамивир карбоксилат е обратно пропорционална на намалението на бъбречната функция. За дозиране вж. точка 4.2.

Чернодробно увреждане

Проучванията *in vitro* са показали, че не се очаква експозицията на озелтамивир да се увеличи значително или пък експозицията на активния метаболит да се намали значимо при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2.).

Пациенти в напреднала възраст

Експозицията на активния метаболит в равновесно състояние е била с 25 до 35% по-висока при лица в напреднала възраст (на възраст от 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години, на които са давани сравними дози озелтамивир. Времената на полуживот, наблюдавани при лицата в напреднала възраст, са били подобни на тези при младите индивиди. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта не се изискват корекции на дозата при пациенти в напреднала възраст освен при данни за тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точка 4.2).

Деца

Фармакокинетиката на озелтамивир е оценявана във фармакокинетични проучвания с еднократна доза при деца на възраст от една до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефективност. По-малките деца са отделили прекурсора и активния му метаболит по-бързо от възрастните, което е довело до по-ниска експозиция за дадена доза в mg/kg. Дози от 2 mg/kg дават експозиции на озелтамивир карбоксилат, сравними с тези, постигнати при възрастни, получаващи еднократна доза от 75 mg (приблизително 1 mg/kg). Фармакокинетиката на озелтамивир при деца на възраст над 12 години е подобна на тази при възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Резултатите от конвенционални проучвания за карциногенност върху гризачи е показало тенденция към дозо-зависимо повишение на честотата на някои тумори, типични за използваните линии гризачи. Като се има предвид границите на експозиция в съответствие с очакваната експозиция при употреба при хора, тези данни не променят съотношението полза/риск на Tamiflu при приетите терапевтични показания.

Тератологичните изследвания са били проведени върху плъхове и зайци в дози съответно до 1500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Изследване на фертилитета при плъхове в дози до 1500 mg/kg/дневно не е показало нежелани реакции върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания на плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1500 mg/kg/дневно: границите на безопасност между експозицията при човека и най-високата доза без ефект (500 mg/kg/дневно) при плъхове е съответно 480 пъти за озелтамивир и 44 пъти за активния метаболит. Феталната експозиция при плъхове и зайци е била приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При кърмещи плъхове озелтамивир и активният метаболит се екскретират в кърмата. Не е известно дали озелтамивир или активният метаболит се екскретират с кърмата при човека, но при екстраполиране на данните от животни се получават стойности от 0,01 mg/дневно и 0,3 mg/дневно за съответните съединения.

Наблюдаван е потенциал за кожно сенсibiliзиране към озелтамивир в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани с неформулираната лекарствена съставка, показват еритема след провокация на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.

В двуседмично проучване на плъхове преди отбиването им еднократна доза от 1000 mg/kg озелтамивир фосфат, приложена на 7-дневни плъхчета, е довела до смърт, свързана с необичайно висока експозиция на прекурсора. При прилагане на 2000 mg/kg на 14-дневни неотбити плъхчета обаче не са отбелязани смъртни случаи или други значими ефекти. Не са наблюдавани нежелани реакции при третиране с 500 mg/kg/дневно, приложени от 7 до 21 дена след раждането. В едно проучване на това наблюдение с приложение на еднократна доза плъхове на възраст 7, 14 и 24 дни, дозата от 1000 mg/kg е довела до експозиция на прекурсора в мозъка съответно 1500, 650 и 2 пъти по-високи от експозицията, наблюдавана в мозъка на възрастни (42-дневни) плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Предварително желатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте), талк, повидон, кроскармелоза натрий и натриев стеарил fumarat. Обвивката на капсулата съдържа: желатин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171). Печатното мастило съдържа: шеллак, титанов диоксид (E171) и FD и C Blue 2 (индигокармин, E132).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение

6.5 Данни за опаковката

Една кутия съдържа 10 капсули в тройна блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC, запечатана с алуминиево фолио).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юни 2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Прах за перорална суспензия, съдържащ 39,4 mg озелтамивир фосфат на 1 g пълнежна смес. Пригответената суспензия съдържа 12 mg озелтамивир (*oseltamivir*) на милилитър. За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Прахът представлява гранулат или слегнал се гранулат с бял до светло- жълт цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип при възрастни и деца на една година или по-големи със симптоми, типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефективност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите. Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип, при който преобладаващата инфекция е грипен вирус тип А (вж. точка 5.1).

Профилактика на грип

- Постекспозиционна профилактика при възрастни и деца на една година или по-големи след контакт с клинично диагностициран случай на грип, когато в обществото циркулира грипен вирус.
- Уместността на приложението на Tamiflu за профилактика на грип трябва да се определя във всеки отделен случай според обстоятелствата и популацията, изискваща защита. При извънредни ситуации (напр. в случай на несъвпадане между циркулиращите и ваксиналните вирусни щамове и при пандемична ситуация) би могло да се обмисли сезонна профилактика на възрастни и деца на една година или по-големи.

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация.

Приложението на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се решава въз основа на официалните препоръки, като се вземе предвид вариабилността на епидемиологията и значението на заболяването за различните географски области и популации от пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Tamiflu суспензия и Tamiflu капсули са биоеквивалентни лекарствени форми, дози от 75 mg могат да се прилагат или като една капсула от 75 mg или като една доза от 30 mg плюс една доза от 45 mg суспензия. Възрастни, юноши или деца (> 40 kg), които могат да поглъщат капсулите, може да получават подходящи дози от Tamiflu капсули.

Безопасността и ефективността на Tamiflu при деца на възраст под една година не са установени (вж. точка 5.3).

Лечение на грип

Лечението трябва да се започне колкото е възможно по-рано през първите два дни от появата на симптомите на грипа.

За възрастни и юноши на 13 години или по-големи препоръчителната перорална доза е 75 mg озелтамивир два пъти дневно в продължение на 5 дни.

За деца на 1 до 12-годишна възраст: Препоръчаната доза Tamiflu перорална суспензия е посочена в таблицата по-долу. Следната схема на дозиране, коригирани според теглото, се препоръчват при деца на една година или по-големи:

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 5 дни
≤ 15 kg	30 mg два пъти дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg два пъти дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg два пъти дневно
> 40 kg	75 mg два пъти дневно

В кутията е приложен и перорален дозатор за определяне на дозата с деления за 30 mg, 45 mg и 60 mg. За точно дозиране трябва да се използва изключително само приложеният перорален дозатор.

Профилактика на грип

Постекспозиционна профилактика

При възрастни и юноши на 13 години или по-големи препоръчителната доза за профилактика на грип след близък контакт със заразено лице е 75 mg озелтамивир веднъж дневно в продължение на 10 дни. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано до два дни от контакта със заразено лице.

Деца с тегло > 40 kg, които могат да поглъщат капсули, за профилактика може също да получават по една капсула от 75 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни като алтернатива на препоръчаната доза Tamiflu суспензия.

Препоръчителната профилактична доза за Tamiflu суспензия за деца на една година или по-големи е:

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 10 дни
≤ 15 kg	30 mg веднъж дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg веднъж дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg веднъж дневно
> 40 kg	75 mg веднъж дневно

В кутията е приложен и перорален дозатор за определяне на дозата с деления за 30 mg, 45 mg и 60 mg. За точно дозиране трябва да се използва изключително само приложеният перорален дозатор.

Препоръчва се Tamiflu прах за перорална суспензия да се приготви от фармацевт преди да се даде на пациента (вж. точка 6.6).

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Препоръчителната доза за профилактика на грип по време на епидемия в обществото е 75 mg озелтамивир веднъж дневно до шест седмици.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата за лечение или профилактика при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Бъбречно увреждане

Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни с тежко бъбречно увреждане. Препоръчаните дози са представени подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за лечение
> 30 (ml/min)	75 mg два пъти дневно
> 10 до ≤ 30 (ml/min)	75 mg веднъж дневно или 30 mg суспензия два пъти дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва
пациенти на диализа	Не се препоръчва

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни с тежко бъбречно увреждане, както подробно е представено в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за профилактика
> 30 (ml/min)	75 mg веднъж дневно
>10 до ≤ 30 (ml/min)	75 mg през ден или 30 mg суспензия веднъж дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва
пациенти на диализа	Не се препоръчва

Пациенти в напреднала възраст

Не се изисква коригиране на дозата освен ако няма данни за тежко бъбречно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към озелтамивир фосфат или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Озелтамивир е ефикасен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефективност на озелтамивир при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа.

Безопасността и ефективността на озелтамивир за лечение и профилактика на грип при деца под едногодишна възраст не са установени (вж. точка 5.3).

Няма информация относно безопасността и ефективността на озелтамивир при пациенти с толкова тежко или нестабилно болестно състояние, че да се считат изложени на непосредствен риск, който налага хоспитализация.

Безопасността и ефективността на озелтамивир при лечение или профилактика на грип при имунокомпromетирани пациенти не са установени.

Ефективността на озелтамивир при лечение на лица с хронично сърдечно заболяване и/или респираторно заболяване не е установена. Не е наблюдавана разлика в честотата на усложнения между групите на лечение и на плацебо при тази популация (вж. точка 5.1).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация. Приложението на Tamiflu не трябва да повлиява отношението на хората към ежегодната противогрипна ваксинация. Защитата срещу грип продължава само докато се прилага Tamiflu. Tamiflu трябва да се използва за лечение и профилактика на грип само когато надеждни епидемиологични данни показват, че в обществото циркулира грипен вирус.

Тежко бъбречно увреждане

Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при възрастни с тежка бъбречна недостатъчност. Няма данни относно безопасността и ефективността на озелтамивир при деца с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Този лекарствен продукт съдържа 26 g сорбитол. Една доза от 45 mg озелтамивир, приложена два пъти дневно, набавя 2,6 g сорбитол. При лица с наследствена непоносимост към фруктозата това е над препоръчителната дневна максимална доза сорбитол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на фармакокинетичните свойства на озелтамивир, като ниска степен на свързване с протеините и метаболизъм, независим от CYP450 и глюкуронидазните системи (вж. точка 5.2), може да се предположи, че клинично значимите лекарствени взаимодействия чрез тези механизми не са вероятни.

Не се изисква коригиране на дозата, когато се прилага едновременно с пробенецид при пациенти с нормална бъбречна функция. Едновременното приложение на пробенецид, мощен инхибитор на анионните пътища на бъбречната тубулна секреция, води до близо двукратно увеличение на експозицията на активния метаболит на озелтамивир.

Озелтамивир няма кинетично взаимодействие с амоксицилин, който се елиминира по същия път, което показва, че взаимодействието на озелтамивир с този път е слабо изразено.

Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, характеристиките на отделяне на активния метаболит (гломерулна филтрация и анионна тубулна секреция) и възможностите на тези пътища за екскреция. Трябва да се внимава обаче, когато се предписва озелтамивир на лица, които се лекуват с лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същите пътища (напр. хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между озелтамивир или главния му метаболит, когато озелтамивир се прилага едновременно с парацетамол, ацетилсалицилова киселина, циметидин или с антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати).

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни от употребата на озелтамивир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Озелтамивир не трябва да се използва по време на бременност освен ако потенциалната полза за майката не оправдава потенциалния риск за фетуса.

Озелтамивир и активният му метаболит се екскретират в кърмата на кърмещи плъхове. Не е известно дали озелтамивир или активният му метаболит се екскретират в кърмата при човека. Озелтамивир трябва да се използва по време на кърмене само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Tamiflu да повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечение на грип при възрастни и юноши: Общо 2107 пациенти са взели участие в клинични изпитвания фаза III за лечение на грип. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били гадене, повръщане и коремна болка. Повечето от тези събития са били съобщавани еднократно на първия или втория ден от лечението и са отзвучавали спонтанно до 1-2 дни. Всички събития, съобщавани често (т.е. с честота най-малко от 1%, независимо от причинно-следствената

връзка) при лица, получаващи озелтамивир 75 mg два пъти дневно, са включени в таблицата по-долу.

Лечение на грип при пациенти в напреднала възраст: Като цяло профилът на безопасност при пациентите в напреднала възраст е бил подобен на този при възрастни до 65 години: честотата на гадене е била по-ниска при лицата в напреднала възраст, лекувани с озелтамивир (6,7%), в сравнение с тези, които приемат плацебо (7,8%), докато честотата на повръщане е била по-висока при тези, които са получавали озелтамивир (4,7%), отколкото при получавалите плацебо (3,1%).

Профилът на нежеланите събития при юноши и при пациентите с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване е бил качествено сходен на този при здрави млади индивиди.

Профилактика на грип: При клиничните проучвания за профилактика, където дозата на озелтамивир е била 75 mg веднъж дневно в продължение до 6 седмици, нежеланите събития, съобщавани по-често при лица, получавали озелтамивир, в сравнение с лицата, получавали плацебо (освен събитията, изброени в таблицата по-долу), са били: болка, ринорея, диспепсия и инфекция на горните дихателни пътища. Няма клинично значими разлики в профила на безопасност при лицата в напреднала възраст, които са получавали озелтамивир или плацебо, в сравнение с по-младата популация.

Най-честите нежелани събития по време на клинични изпитвания при естествено придобит грип

Системо-органични класове	Нежелано събитие	Лечение		Профилактика	
		Плацебо (N = 1050)	Озелтамивир 75 mg два пъти дневно (N = 1057)	Плацебо (N = 1434)	Озелтамивир 75 mg веднъж дневно (N = 1480)
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане ²	3,0%	8,0%	1,0%	2,1%
	Гадене ^{1,2}	5,7%	7,9%	3,9%	7,0%
	Диария	8,0%	5,5%	2,6%	3,2%
	Коремна болка	2,0%	2,2%	1,6%	2,0%
Инфекции и инфестации	Бронхит	5,0%	3,7%	1,2%	0,7%
	Бронхит остър	1,0%	1,0%	-	-
	Кашлица	1,1 %	0,9 %	6,0 %	5,6 %
Общи нарушения	Замайване	3,0%	1,9%	1,5%	1,6%
	Умора	0,7%	0,8%	7,5%	7,9%
Неврологични и нарушения	Главоболие	1,5%	1,6%	17,5%	20,1%
	Безсъние	1,0%	1,0%	1,0%	1,2%
	Световъртеж	0,6 %	0,9 %	0,2 %	0,3 %

¹ Лица, които са имали само гадене; изключени са лицата, които са имали гадене едновременно с повръщане.

² Разликата между групите с плацебо и озелтамивир е била статистически значима.

Лечение на грип при деца: Общо 1032 деца на възраст от 1 до 12 години (включително 695 иначе здрави деца на възраст от 1 до 12 години и 334 деца с астма на възраст от 6 до 12 години) са взели участие в клиничните проучвания фаза III с озелтамивир, прилаган за лечение на грип. Общо 515 деца са лекувани с озелтамивир суспензия. Нежеланите събития, възникнали при над 1% от децата, получавали озелтамивир, са изброени в таблицата по-долу. Най-често съобщаваното нежелано събитие е било повръщането. Други събития, съобщавани по-често, при деца, лекувани с озелтамивир, са включвали коремна болка, епистаксис, нарушения на

ушите и конюнктивит. В голямото мнозинство от случаите тези събития обикновено са се появявали веднъж, отзвучавали са въпреки продължаването на приема и не са довели до прекъсване на лечението.

Най-честите нежелани събития по време на клинични изпитвания при естествено придобит грип при деца
[Нежелани събития, възникнали при лечение на >1% от пациентите в детска възраст]

Нежелано събитие	Лечение ^a		Лечение ^b	Профилактика ^b
	Плацебо N = 517	Озелтамивир 2 mg/kg два пъти дневно N = 515	Озелтамивир 30 до 75 mg ^c N = 158	Озелтамивир 30 до 75 mg ^c N = 99
Повръщане	48 (9,3%)	77 (15,0%)	31 (19,6%)	10 (10,1%)
Диария	55 (10,6%)	49 (9,5%)	5 (3,2%)	1 (1,0%)
Отит на средното ухо	58 (11,2%)	45 (8,7%)	2 (1,3%)	2 (2,0%)
Коремна болка	20 (3,9%)	24 (4,7%)	3 (1,9%)	3 (3,0%)
Астма (включително влошаване)	19 (3,7%)	18 (3,5%)	-	1 (1,0%)
Гадене	22 (4,3%)	17 (3,3%)	10 (6,3%)	4 (4,0%)
Епистаксис	13 (2,5%)	16 (3,1%)	2 (1,3%)	1 (1,0%)
Пневмония	17 (3,3%)	10 (1,9%)	-	-
Нарушения на ушите	6 (1,2%)	9 (1,7%)	-	-
Синузит	13 (2,5%)	9 (1,7%)	-	-
Бронхит	11 (2,1%)	8 (1,6%)	3 (1,9%)	-
Конюнктивит	2 (0,4%)	5 (1,0%)	-	-
Дерматит	10 (1,9%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-
Лимфаденопатия	8 (1,5%)	5 (1,0%)	1 (0,6%)	-
Нарушения на тъпанчевата мембрана	6 (1,2%)	5 (1,0%)	-	-

^a Обобщени данни от клинични изпитвания фаза III при лечение с Tamiflu на естествено придобит грип.

^b Неконтролирано клинично изпитване, сравняващо приложение с цел лечение (прием два пъти дневно в продължение на 5 дни) с приложение с цел профилактика (прием веднъж дневно в продължение на 10 дни).

^c 30 до 75 mg = дозиране въз основа на възрастта (вж. точка 5.1).

Включените нежелани събития са: всички събития, съобщени по време на клиничните изпитвания с цел лечение с честота $\geq 1\%$ в групата с озелтамивир 2 mg/kg два пъти дневно.

Като цяло профилът на нежеланите събития при децата с астма е бил качествено подобен на този при иначе здрави деца.

Профилактика на грип при деца

Пациенти в детска възраст от 1 до 12 години са участвали в постекспозиционно проучване за профилактика в домакинствата, както като отделни случаи (n = 134), така и като контактни (n = 222). Стомашно-чревните събития, особено повръщане, са били най-често съобщаваните. Нежеланите събития са съответствали на наблюдаваните преди това (вж. горната таблица).

Наблюдавани в клиничната практика: Следните нежелани реакции са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на озелтамивир: дерматит, обрив, екзема, уртикария, ангионевротична едема, реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафлактоидни реакции, както и много редки съобщения за тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и еритема

мултиформе. Освен това, има много редки съобщения за нарушения на хепато-билиарната система, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване.

По време на приложение на Tamiflu се съобщава за гърчове и психични събития като потиснато съзнание, необичайно поведение, халюцинации и делириум. В редки случаи делириумът е довел до случайни наранявания. Симптомите главно се съобщават при деца и юноши. Гърчове и психични симптоми се съобщават също и при пациенти с грип, неприемащи Tamiflu.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране. Очакваните прояви на остро предозиране обаче са гадене, със или без съпътстващо повръщане, и замайване. Пациентите трябва да преустановят лечението в случай на предозиране. Не е известен специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусно средство
АТС код: J05AH02

Озелтамивир фосфат е прекурсор на активния метаболит (озелтамивир карбоксилат). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се върху повърхността на вируса. Активността на вирусния невраминидазен ензим е важна както за вирусното навлизане в неинфектираните клетки, така и за освобождаването на скоро образуваните вирусни частици от заразените клетки и по-нататъшното разпространение на вирусната инфекция в организма.

Озелтамивир карбоксилат инхибира *in vitro* невраминидазите на грипните вируси тип А и В. Озелтамивир фосфат инхибира инфектирането и репликацията на грипния вирус *in vitro*. Озелтамивир, приложен перорално, инхибира *in vivo* репликацията и патогенността на грипните вируси тип А и В при животински модели на грипна инфекция при антивирусна експозиция, подобна на тази, постигната при човека със 75 mg два пъти дневно.

Антивирусната активност на озелтамивир към грипните вируси тип А и В е била подкрепена от експериментални изследвания при здрави доброволци.

Стойностите на IC₅₀ на невраминидазния ензим за озелтамивир при клинично изолиран грипен вирус тип А са варирали от 0,1 nM до 1,3 nM, а за грипен вирус тип В са били 2,6 nM. Повисоки стойности на IC₅₀ за грипен вирус тип В до средно 8,5 nM са били наблюдавани при публикувани клинични изпитвания.

Намалена чувствителност на вирусната невраминидаза: Няма данни за възникване на лекарствена резистентност, свързана с употребата на Tamiflu по време на клиничните изпитвания, провеждани до сега след експозиция (7 дни), след експозиция на групи вътре в домакинствата (10 дни) и при сезонна профилактика на грип (42 дни).

Рискът от възникване на лекарствена резистентност при клинична употреба за лечение на грип е широко изследвана. При всички клинични изпитвания с естествено придобита инфекция е установено, че 0,32% (4/1245) от възрастните и юношите и 4,1% (19/464, в граници от 0-19% в отделни изпитвания) от децата на възраст от 1 до 12 години са били за кратко носители на грипен вирус с намалена невраминидазна чувствителност към озелтамивир карбоксилат. Появата на резистентност може да бъде по-честа при малки деца и при деца, които са били с имуносупресия, или при които е прилаган озелтамивир в ниски дози. Пациентите, носители на резистентен вирус, са го елиминирали нормално и не са показали клинично влошаване. Рядко

има съобщения за щамове на резистентен към озелтамивир вирус при пациенти, при които не е потвърдена експозиция на озелтамивир. Всички резистентни генотипове са без предимство в сравнение със съответния изолат на дивия тип и има голяма вероятност да са по-слабо заразни при човека. Досега няма данни за резистентност на грипен вирус тип В *in vitro* или при клиничните изпитвания.

Лечение на грипна инфекция

Озелтамивир е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Поради това са представени статистически анализи само за лица, заразени с грип. В обобщената популация от клинично изпитване с цел лечение, която е включвала и грип-положителни и отрицателни индивиди (ИТТ), първичната ефективност е била понижена пропорционално на броя на грип-отрицателните лица. В общата популация, на която е приложено лечение, грипната инфекция е била потвърдена при 67% (с граници 46% до 74%) от набраните пациенти. 64% от лицата в напреднала възраст и 62% от тези с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване са били грип-положителни. При всички клинични изпитвания фаза III с цел лечение пациентите са били набирани само през периода, когато грипът е циркулирал в местните общности.

Възрастни и юноши на 13-годишна възраст и по-големи: Пациентите са били избирани за участие, ако са съобщавали до 36 часа след появата на симптомите, ако са имали фебрилитет $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, придружен най-малко от един респираторен симптом (кашлица, назални симптоми или болки в гърлото) и най-малко един системен симптом (миалгия, студени тръпки/изпотвяване, неразположение, умора или главоболие). В обобщен анализ на резултатите от всички грип-положителни възрастни и юноши (N = 2413), включени в клиничното изпитване с цел лечение, озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил средната продължителност на грипното заболяване приблизително с един ден от 5,2 дни (95% доверителен интервал 4,9 – 5,5 дни) в групата с плацебо до 4,2 дни (95% доверителен интервал 4,0 – 4,4 дни) ($p \leq 0,0001$).

Процентът на лицата, които са развили определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е бил намален от 12,7% (135/1063) в групата с плацебо на 8,6% (116/1350) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,0012$).

Лечение на грип при популации с висок риск:

Средната продължителност на заболяването от грип при лица в напреднала възраст (≥ 65 години) и при лица с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване, получавали озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни, не е била значимо намалена. Общата продължителност на фебрилитета е била намалена с един ден в групите, лекувани с озелтамивир. При грип-положителните лица в напреднала възраст озелтамивир значимо е намалил честотата на определени усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, от 19% (52/268) в групата с плацебо на 12% (29/250) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,0156$).

При грип-положителни пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване комбинираната честота на усложнения от страна на долните дихателни пътища (предимно бронхит), лекувани с антибиотици, е била 17% (22/133) в групата с плацебо и 14% (16/118) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,5976$).

Лечение на грип при деца: В клинично изпитване при иначе здрави деца (65% грип-положителни) на възраст от 1 до 12 години (средна възраст 5.3 години), които са имали фебрилитет ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) плюс кашлица или ринит, 67% от грип-положителните пациенти са били заразени с грипен вирус тип А и 33% с грипен вирус тип В. Лечението с озелтамивир, започнало до 48 часа от появата на симптомите, значимо е намалило времето за оздравяване (определено едновременно като възвръщане към нормалното здравословно състояние и активност и спадане на фебрилитета, облекчаване на кашлицата и ринита) с 1,5 дни (95% доверителен интервал 0,6 – 2,2 дни, $p < 0,0001$) в сравнение с плацебо. Озелтамивир е намалил

честотата на остър отит на средното ухо от 26,5% (53/200) в групата с плацебо до 16% (29/183) при децата, лекувани с озелтамивир ($p = 0,013$).

Второ проучване е било завършено при 334 деца с астма на възраст от 6 до 12 години, от които 53,6% са били грип-положителни. В групата, лекувана с озелтамивир, средната продължителност на заболяването не е била намалена значимо. До ден 6 (последният ден от лечението) FEV₁ се е повишил с 10.8% в групата, лекувана с озелтамивир, в сравнение с 4.7% от тази популация с плацебо ($p = 0.0148$).

Лечение на инфекция с грипен вирус тип В: Общо 15% от грип-положителната популация е била инфектирана с грипен вирус тип В, като процентът е бил в граници от 1 до 33% при отделните проучвания. Средната продължителност на заболяването при лица, заразени с грипен вирус тип В, не се е различавала значимо между различните групи на лечение в отделните проучвания. Данните от 504 лица, заразени с грипен вирус тип В, са били обобщени от всички изпитвания за анализ. Озелтамивир е намалил времето до облекчаване на всички симптоми с 0,7 дни (95% доверителен интервал 0,1 – 1,6 дни; $p = 0,022$) и продължителността на фебрилитета ($\geq 37,8^\circ\text{C}$), кашлицата и ринита с един ден (95% доверителен интервал 0,4 – 1,7 дни; $p < 0,001$) в сравнение с плацебо.

Профилактика на грип

Ефективността на озелтамивир за профилактика на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в едно проучване с цел профилактика след контакт в домакинството и две изпитвания с цел сезонна профилактика. Първичният показател за ефективност при всички тези проучвания е била честотата на лабораторно потвърдени случаи на грип. Вирулентността на грипната епидемия не е предвидима и варира в рамките на областта и от сезон на сезон, поради това броят пациенти, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

Постекспозиционна профилактика: В клинично изпитване при лица в контакт с изолиран случай на грип (12,6% ваксинирани срещу грип), приложението на озелтамивир 75 mg веднъж дневно е започнало до 2 дни от появата на симптомите при заражения с грип и е продължило седем дни. Грип е бил потвърден при 163 от 377 отделни случая. Озелтамивир значително е понижил честотата на клинично проявено грипно заболяване, възникнало при контактните лица, при които е потвърдено заболяването, от 24/200 (12%) в групата с плацебо на 2/205 (1%) в групата с озелтамивир (92% намаление (95% доверителен интервал 6 – 16), $p \leq 0,0001$). Броят пациенти, които е било необходимо да се лекуват (БНЛ) в контакт с истински случаи на грип, е бил 10 (95% доверителен интервал 9 – 12) и е бил 16 (95% доверителен интервал 15 – 19) в цялата популация (ИТТ), независимо от състоянието на инфекцията в отделния случай.

Ефективността на озелтамивир за предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване на постекспозиционна профилактика в домакинствата, което е включвало възрастни, юноши и деца на възраст от 1 до 12 години, както като отделни случаи, така и като контактни в семейството. Показателят за първична ефективност в това изпитване е била честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип в домакинствата. Профилактиката с озелтамивир е продължила 10 дни. В общата популация е имало понижение в честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип в домакинствата от 20% (27/136) в групата, която не е получавала профилактично лечение, на 7% (10/135) в групата, която е получавала профилактика (намаление с 62,7%, [95% доверителен интервал 26,0-81,2]; $p = 0,0042$). В семействата, където е имало отделни случаи на инфектирани с грип, е наблюдавано понижение в честотата на заболяемост от грип от 26% (23/89) в групата, която не е получавала профилактика, на 11% (9/84) в групата, получавала профилактично лечение (намаление с 58.5%, [95% доверителен интервал 15,6-79,6; $p = 0,0114$]. Според анализа в подгрупата при деца на възраст от 1 до 12 години, честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип сред децата значително е намаляла от 19% (21/111) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (7/104) в групата, която е получавала (64.4% намаление, (95% доверителен интервал 15,8-85,0); $p = 0,0188$). При децата, които в

началото на изпитването още не отделят вируса, честотата на лабораторно-потвърден, клинично проявен грип е намаляла от 21% (15/70) в групата, която не получавала профилактика, на 4% (2/47) в групата, получавала профилактика (80,1% намаление (95% доверителен интервал 22,0-94,9); $p = 0,0206$). БНЛ за цялата популация в детска възраст е бил 9 (95% доверителен интервал 7-24) и 8 (95% доверителен интервал 6, горната граница не е измерена) за цялата популация (ИТТ) и съответно при децата, контактни с отделни инфектирани случаи (ИТТШ).

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: В един обобщен анализ на две други клинични изпитвания, проведени при неваксинирани, иначе здрави възрастни, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо е намалил честотата на клинично проявеното грипно заболяване от 25/519 (4,8%) в групата с плацебо на 6/520 (1,2%) в групата с озелтамивир (76% намаление, 95% доверителен интервал 1,6 – 5,7); $p = 0,0006$ по време на грипна епидемия в обществото. БНЛ при това проучване е бил 28 (95% доверителен интервал 24 – 50).

В едно клинично изпитване, където са участвали лица в напреднала възраст, пребиваващи в домове за възрастни хора, от които 80% са били ваксинирани през сезона на проучването, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо е намалил честотата на клинично проявеното грипно заболяване от 12/272 (4,4%) в групата с плацебо на 1/276 (0,4%) в групата с озелтамивир (92% намаление, (95% доверителен интервал 1,5 – 6,6); $p = 0,0015$. БНЛ при това проучване е бил 25 (95% доверителен интервал 23 – 62).

Не са провеждани специфични проучвания за оценка на намалението на риска от усложнения.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Озелтамивир се резорбира добре от стомашно-чревния тракт след перорално приложение на озелтамивир фосфат (прекурсор) и се метаболизира в голяма степен като се превръща в активния метаболит (озелтамивир карбоксилат) предимно с помощта на чернодробните естерази. Най-малко 75% от пероралната доза достига системното кръвообращение под формата на активен метаболит. Експозицията на прекурсора по отношение на активния метаболит е по-малка от 5%. Плазмените концентрации на прекурсора и на активния метаболит са пропорционални на дозата и не се повлияват от едновременно приложение с храна.

Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние на озелтамивир карбоксилат при човека е приблизително 23 литра – обем, еквивалентен на екстрацелуларната телесна течност. Тъй като невраминидазната активност е екстрацелуларна, озелтамивир карбоксилат се разпределя във всички места на разпространение на грипния вирус.

Свързването на озелтамивир карбоксилат с плазмените протеини при човека е незначително (приблизително 3%).

Метаболизъм

Озелтамивир е подложен на екстензивно превръщане до озелтамивир карбоксилат от естеразите, намиращи се предимно в черния дроб. Изследвания *in vitro* са показали, че нито озелтамивир, нито активният му метаболит са субстрати или инхибитори на изоформите на основния цитохром P450. Не са идентифицирани *in vivo* конюгати от фаза 2 на двете съединения.

Елиминиране

Резорбираният озелтамивир се елиминира предимно (> 90%) чрез превръщането му в озелтамивир карбоксилат. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Максималните плазмени концентрации на озелтамивир карбоксилат намаляват с време на полуживот от 6 до 10 часа при повечето индивиди. Активният метаболит се елиминира

изцяло чрез бъбречна екскреция. Бъбречният клирънс (18,8 l/h) превишава степента на гломерулната филтрация (7,5 l/h), което показва, че освен гломерулната филтрация се извършва и тубулна секреция. По-малко от 20% от пероралната белязана доза се елиминира с фекалиите.

Бъбречно увреждане

Приложението на 100 mg озелтамивир фосфат два пъти дневно в продължение на 5 дни при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане показва, че експозицията на озелтамивир карбоксилат е обратно пропорционална на намалението на бъбречната функция. За дозиране вж. точка 4.2.

Чернодробно увреждане

Проучванията *in vitro* са показали, че не се очаква експозицията на озелтамивир да се увеличи значително или пък експозицията на активния метаболит да се намали значимо при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2.).

Пациенти в напреднала възраст

Експозицията на активния метаболит в равновесно състояние е била с 25 до 35% по-висока при лица в напреднала възраст (на възраст от 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години, на които са давани сравними дози озелтамивир. Времената на полуживот, наблюдавани при лицата в напреднала възраст, са били подобни на тези при млади индивиди. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта не се изискват корекции на дозата при пациенти в напреднала възраст освен при данни за тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точка 4.2).

Деца

Фармакокинетиката на озелтамивир е оценявана във фармакокинетични проучвания с еднократна доза при деца на възраст от една до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефективност. По-малките деца са отделили прекурсора и активния му метаболит по-бързо от възрастните, което е довело до по-ниска експозиция за дадена доза в mg/kg. Дози от 2 mg/kg дават експозиции на озелтамивир карбоксилат, сравними с тези, постигнати при възрастни, получаващи еднократна доза от 75 mg (приблизително 1 mg/kg). Фармакокинетиката на озелтамивир при деца на възраст над 12 години е подобна на тази при възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Резултатите от конвенционални проучвания за карциногенност върху гризачи е показало тенденция към дозо-зависимо повишение на честотата на някои тумори, типични за използваните линии гризачи. Като се има предвид границите на експозиция в съответствие с очакваната експозиция при употреба при хора, тези данни не променят съотношението полза/риск на Tamiflu при приетите терапевтични показания.

Тератологичните изследвания са били проведени върху плъхове и зайци в дози съответно до 1500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Изследване на фертилитета при плъхове в дози до 1500 mg/kg/дневно не е показало нежелани реакции върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания на плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1500 mg/kg/дневно: границите на безопасност между експозицията при човека и най-високата доза без ефект (500 mg/kg/дневно) при плъхове е съответно 480 пъти за озелтамивир и 44 пъти за активния метаболит. Феталната експозиция при плъхове и зайци е била приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При кърмещи плъхове озелтамивир и активният метаболит се екскретират в кърмата. Не е известно дали озелтамивир или активният метаболит се екскретират с кърмата при човека, но при екстраполиране на данните от животни се получават стойности от 0.01 mg/дневно и 0.3 mg/дневно за съответните съединения.

Наблюдаван е потенциал за кожно сенсibiliзиране към озелтамивир в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани с неформулираната лекарствена съставка, показват еритема след провокация на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.

В двуседмично проучване на плъхове преди отбиването им еднократна доза от 1000 mg/kg озелтамивир фосфат, приложена на 7-дневни плъхчета, е довела до смърт, свързана с необичайно висока експозиция на прекурсора. При прилагане на 2000 mg/kg на 14-дневни неотбити плъхчета обаче не са отбелязани смъртни случаи или други значими ефекти. Не са наблюдавани нежелани реакции при третиране с 500 mg/kg/дневно, приложени от 7 до 21 дена след раждането. В едно проучване на това наблюдение с приложение на еднократна доза плъхове на възраст 7, 14 и 24 дни, дозата от 1000 mg/kg е довела до експозиция на прекурсора в мозъка съответно 1500, 650 и 2 пъти по-високи от експозицията, наблюдавана в мозъка на възрастни (42-дневни) плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420), натриев дихидроген цитрат (E331(a)), ксантанова гума (E415), натриев бензоат (E211), захарин натрий (E954), титанов диоксид (E171) и ароматизиращи вещества (включващи малтодекстрини (царевица), пропилен гликол, гума арабика E414 и наподобяващи естествените ароматизиращи вещества) (състоящи се предимно от аромат на банан, ананас и праскова).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

След приготвяне суспензията не трябва да се използва повече от 10 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

След приготвянето ѝ, суспензията да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник).

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка, съдържаща бутилка от 100 ml, от тъмно стъкло (с пластмасова защитена от деца капачка на винт) с 30 g прах за перорална суспензия, пластмасов адаптор, пластмасов перорален дозатор и пластмасова мерителна чашка).

След разтваряне с 52 ml вода използваемият обем на пероралната суспензия позволява изтеглянето на общо 10 дози от 75 mg озелтамивир.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръчва се Tamiflu перорална суспензия да се приготви като разтвор от фармацевта преди да бъде даден на пациента.

Приготвяне на пероралната суспензия

1. Потупайте леко затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.
2. Отмерете 52 ml вода, като напълните мерителната чашка до означеното ниво (мерителната чашка, приложена в кутията).

3. Изсипете всичките 52 ml вода в бутилката, затворете отново бутилката с капачката и добре разклатете затворената бутилка в продължение на 15 секунди.
4. Отстранете капачката и поставете адаптора в гърлото на бутилката.
5. Плътено затворете бутилката с капачката (върху адаптора на бутилката). Това ще покаже, че адапторът приляга правилно в бутилката.

След разтварянето Tamiflu прах за перорална суспензия ще представлява непрозрачна бяла до светло- жълта суспензия.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юни 2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на това разрешение за употреба трябва да уведоми Европейската комисия относно маркетинговите планове за лекарствения продукт, разрешен с това решение.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 75 mg капсули, твърди
Oseltamivir

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула за перорално приложение съдържа 98,5 mg озелтамивир фосфат, съответстващ на 75 mg озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Преди употреба прочетете листовката

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 75 mg
капсули
Oseltamivir

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА, ИЛИ АКО
НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 12 mg/ml
прах за перорална суспензия
Oseltamivir

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 бутилка с 30 g прах за перорална суспензия съдържа 1,182 g озелтамивир фосфат.
След разтваряне с 52 ml вода се получава концентрация от 12 mg/ml озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол и натриев бензоат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 бутилка
Съдържа и 1 пластмасов адаптор за бутилката, 1 пластмасова мерителна чашка (52 ml) и 1
пластмасов перорален дозатор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C
След приготвянето ѝ, суспензията да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник)

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

За перорално приложение след разтваряне
Преди употреба разклатете добре бутилката
Преди употреба прочетете листовката и указанията за начина на приготвяне

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУК И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tamiflu 12 mg/ml
прах за перорална суспензия
Oseltamivir

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

За перорално приложение след разтваряне
Преди употреба разклатете добре бутилката
Преди употреба прочетете листовката и указанията за начина на приготвяне

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

--

6. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол и натриев бензоат.

7. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

8. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C
След приготвянето ѝ, суспензията да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник)

9. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.

В тази листовка:

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Tamiflu
6. Допълнителна информация

Tamiflu 75 mg капсули, твърди
Oseltamivir (Озелтамивир)

- Активното вещество е озелтамивир фосфат (75 mg озелтамивир във всяка твърда капсула).
- Другите (неактивни) съставки са:
съдържание на капсулата: предварително желатинизирано нишесте, талк, повидон, кроскармелоза натрий и натриев стеарил фумарат
обвивка на капсулата: желатин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171)
печатно мастило: шеллак (904), титанов диоксид (E171) и индигокармин (E132).

Притежател на разрешението за употреба:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

Производител, отговорен за освобождаване на партиди:

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

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ТАМИФЛУ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

- Tamiflu Ви е предписан за лечение или профилактика на грип.
- Грипът е инфекция, причинена от грипен вирус. Признаците (симптомите) на грипа включват внезапна поява на висока температура (> 37,8°C), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и често много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции освен грип. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичния период тези симптоми се причиняват предимно от различен вид инфекции или заболявания.
- Tamiflu се отнася към групата лекарства, наречени “инхибитори на невраминидазата”. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус вътре в организма и

по този начин помагат да се облекчат или да се предотвратят симптомите, които се проявяват при инфекция с грипен вирус.

Tamiflu 75 mg твърди капсули се предлагат в блистерни опаковки по 10.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ТАМИФЛУ

Не приемайте Tamiflu: ако сте алергични към озелтамивир или към някоя от останалите съставки.

Обърнете специално внимание при лечението с Tamiflu: преди да започнете да приемате Tamiflu, непременно уведомете лекуващия си лекар, ако Вие:

- сте алергични към други лекарства
- приемате други лекарства, включително и такива, които сте закупили без рецепта (с изключение на парацетамол, ибупрофен или ацетилсалицилова киселина (Аспирин) или
- имате проблеми с бъбреците.

Прием на Tamiflu с храни и напитки:

Погълнете Tamiflu с вода. Tamiflu може да се приема със или без храна, въпреки че се препоръчва Tamiflu да се приема с храната, за да се намали вероятността от прилошаване (гадене или повръщане).

Бременност

Възможните ефекти на Tamiflu върху нероденото дете не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар, ако сте бременна, ако предполагате, че сте бременна или ако се опитвате да забременеете, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Кърмене

Ефектите върху кърмачета са неизвестни. Трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Шофиране и работа с машини:

Tamiflu има малък ефект или изобщо няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

Прием на други лекарства:

Tamiflu може да се приема с парацетамол, ибупрофен или ацетилсалицилова киселина (Аспирин). Не се очаква Tamiflu да промени ефекта на някое друго лекарство. Ако Ви е предписан Tamiflu, все пак трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевта, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, които сте закупили без рецепта.

Има ли някакви взаимодействия с противогрипната ваксинация?

Tamiflu не е заместител на противогрипната ваксинация. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина. Дори ако сте се ваксинирали против грип, Вашият лекар може да Ви предпише Tamiflu.

3. КАК ДА ПРИЕТЕ ТАМИФЛУ

Винаги приемайте Tamiflu точно както Ви е казал Вашият лекар. Вземете Tamiflu веднага щом получите рецептата, тъй като това ще помогне да се забави разпространението на грипния вирус в организма.

Ако искате да знаете повече за това лекарство, трябва да попитате Вашия лекар или фармацевта.

Погълнете Tamiflu капсули цели, с вода. Не чупете и не дъвчете Tamiflu капсули.

Лечение

За **лечение** на грип вземете една капсула веднага след като получите рецептата и след това вземайте по една капсула два пъти дневно (обикновено е удобно да се взема една сутрин и една вечер в продължение на пет дни). Важно е да се завърши целият 5-дневния курс, дори ако бързо започнете да се чувствате по-добре.

Профилактика

Tamiflu може да се приема и за **профилактика** на грип. Когато се използва за профилактика на грип, Tamiflu трябва да се приема веднъж дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е тази доза да се вземе сутрин със закуската. Вашият лекуващ лекар ще Ви препоръча продължителността на прием на Tamiflu, ако той е предписан за предотвратяване на грип.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu: Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu: Вземете пропуснатата доза веднага щом се сетите, но не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ефекти при спиране на лечението с Tamiflu: Няма нежелани реакции, когато се прекрати приемът на Tamiflu, преди лекарят да Ви е посъветвал. Ако Tamiflu се спре по-рано отколкото лекарят Ви е казал, симптомите на грипа може да се появят отново.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Tamiflu може да има нежелани реакции.

- Чести нежелани реакции на Tamiflu

Най-честите нежелани реакции на Tamiflu са: гадене, повръщане и болка в стомаха. Тези нежелани реакции настъпват предимно само след първата доза на лекарството и обикновено спират в процеса на лечение. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарството се приема с храна.

- По-редки нежелани реакции на Tamiflu

Много рядко се съобщава за кожни реакции и нарушения на чернодробната функция.

По време на приложение на Tamiflu се съобщава за гърчове, потиснато съзнание, необичайно поведение, халюцинации и делириум, водещи в редки случаи до случайно нараняване. Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно и техният медицински специалист трябва незабавно да се уведоми, ако болният покаже някакви признаци на необичайно поведение.

Деца (на възраст от 1 до 12 години)

Други по-редки нежелани реакции, които може да бъдат предизвикани и от грипа, са диария, възпаление на ушите, възпаление на белите дробове, синусит, бронхит, влошаване на съществуваща астма, кървене от носа, заболявания на ушите, възпаление на кожата, подуване на лимфните възли и конюнктивит.

Възрастни и юноши (деца на възраст 13 години и по-големи)

Други по-редки нежелани реакции, които може да бъдат предизвикани и от грипа, са гадене, диария, бронхит, замаяване, умора, главоболие и нарушения на съня.

Ако Вие или Вашето дете боледувате често, трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар. Трябва да информирате Вашия лекар и ако симптомите на грип се влошават или продължават да имате повишена температура.

Ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА TAMIFLU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Не използвайте Tamiflu след срока на годност (годен до), отбелязан върху опаковката.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: +370 5 2362718

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201 5

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно одобрение на листовката

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.

В тази листовка:

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Tamiflu
6. Допълнителна информация

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия
Oseltamivir (Озелтамивир)

- Активното вещество е озелтамивир фосфат (12 mg/ml озелтамивир след разтварянето).
- Другите (неактивни) съставки са: сорбитол (E420), натриев дихидроген цитрат (E331(a)), ксантанова гума (E415), натриев бензоат (E211), захарин натрий (E954), титанов диоксид (E171) и ароматизиращи вещества.

Притежател на разрешението за употреба:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

Производител, отговорен за освобождаване на партиди:

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

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ТАМИФЛУ И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

- Tamiflu Ви е предписан за лечение или профилактика на грип.
- Грипът е инфекция, причинена от грипен вирус. Признаците (симптомите) на грипа включват внезапна поява на висока температура ($> 37.8^{\circ}\text{C}$), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и често много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции освен грип. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичния период тези симптоми се причиняват предимно от различен вид инфекции или заболявания.
- Tamiflu се отнася към групата лекарства, наречени “инхибитори на невраминидазата”. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус вътре в организма и по този начин помагат да се облекчат или да се предотвратят симптомите, които се проявяват при инфекция с грипен вирус.

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия се предлага в бутилка, съдържаща 30 g прах за смесване с 52 ml вода.

Кутията съдържа и 1 пластмасова мерителна чашка (52 ml), 1 пластмасов адаптор за бутилката (за да помогне да изтеглите лекарството в дозатора) и 1 пластмасов перорален дозатор (за да приемете правилното количество от лекарството през устата). Върху пероралния дозатор има деления за 30 mg, 45 mg и 60 mg от лекарството (вижте фигури 1 и 2 по-долу).

За подробности относно приготвянето на пероралната суспензия и как да отмерите и да приемете лекарството, прочетете точка 3. "КАК ДА ПРИЕМАТЕ TAMIFLU".

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕМАТЕ TAMIFLU

Не приемайте Tamiflu: ако сте алергични към озелтамивир или към някоя от останалите съставки.

Обърнете специално внимание при лечението с Tamiflu: преди да започнете да приемате Tamiflu, непременно уведомете лекуващия си лекар, ако Вие:

- сте алергични към други лекарства
- приемате други лекарства, включително и такива, които сте закупили без рецепта (с изключение на парацетамол, ибупрофен или ацетилсалицилова киселина (Аспирин) или
- имате проблеми с бъбреците
- имате наследствена непоносимост към фруктоза. Това лекарство съдържа сорбитол, който е форма на фруктозата.

Прием на Tamiflu с храни и напитки

Tamiflu перорална суспензия може да се приема със или без храна, въпреки че се препоръчва Tamiflu да се приема с храната, за да се намали вероятността от прилошаване (гадене или повръщане). Може да се приема също и с чаша вода.

Бременност

Възможните ефекти на Tamiflu върху нероденото дете не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар, ако сте бременна, ако предполагате, че сте бременна или ако се опитвате да забременеете, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Кърмене

Ефектите върху кърмачета са неизвестни. Трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Шофиране и работа с машини

Tamiflu има малък ефект или изобщо няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

Прием на други лекарства

Tamiflu може да се приема с парацетамол, ибупрофен или ацетилсалицилова киселина (Аспирин). Не се очаква Tamiflu да промени ефекта на някое друго лекарство. Ако Ви е предписан Tamiflu, все пак трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевта, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, които сте закупили без рецепта.

Има ли някакви взаимодействия с противогрипната ваксинация?

Tamiflu не е заместител на противогрипната ваксинация. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина. Дори ако сте се ваксинирали против грип, Вашият лекар може да Ви предпише Tamiflu.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ TAMIFLU

Винаги приемайте Tamiflu точно както Ви е казал Вашият лекар. Вземете Tamiflu веднага щом получите рецептата, тъй като това ще помогне да се забави разпространението на грипния вирус в организма.

Ако искате да знаете повече за това лекарство, трябва да попитате Вашия лекар или фармацевта.

Колко Tamiflu трябва да се дава на деца (на възраст от 1 до 13 години):

Лечение

Трябва да давате на Вашето дете количеството перорална суспензия според предписанието на лекуващия лекар.

Обичайната доза за лечение на грип при деца зависи от телесното тегло на детето (вижте таблицата по-долу):

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 5 дни (лечение)
Под или равно на 15 kg	30 mg два пъти дневно
Над 15 kg и до 23 kg	45 mg два пъти дневно
Над 23 kg и до 40 kg	60 mg два пъти дневно
Над 40 kg	75 mg два пъти дневно (75 mg се получават от доза 30 mg плюс доза от 45 mg)

Профилактика (деца на 1 година и по-големи)

Tamiflu може да се използва и за профилактика на грип. Когато се използва за предотвратяване на грип, Tamiflu трябва да се приема веднъж дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е тази доза да се приема сутрин със закуската. Вашият лекуващ лекар ще Ви посъветва относно продължителността на прием на Tamiflu, ако е предписан за предотвратяване на грип.

Колко Tamiflu трябва да се дава на възрастни и деца на 1 година или по-големи

Суспензията може да се използва от възрастни и юноши вместо капсулите.

Лечение

Обикновено Вашият лекуващ лекар ще Ви предпише доза от 75 mg Tamiflu два пъти дневно в продължение на пет дни.

Профилактика

Обикновено Вашият лекуващ лекар ще Ви предпише доза от 75 mg Tamiflu веднъж дневно в продължение на 10 дни. Вашият лекар ще Ви посъветва колко време е необходимо да приемате Tamiflu.

Еднократна доза от 75 mg Tamiflu изисква две дози от суспензията: една доза от 30 mg и една доза от 45 mg.

а) КАК ДА СЕ ПРИГОТВИ ПЕРОРАЛНАТА СУСПЕНЗИЯ:

*Вашият фармацевт може да е приготвил за Вас пероралната суспензия, когато си вземете предписаното лекарство. Ако обаче той/тя не е направил(а) това, Вие може лесно да го направите сами. **Необходимо е да приготвите суспензията веднъж, в началото на курса на лечение. След това всичко, което е необходимо да направите, е да разклатите добре суспензията преди употреба и да изтеглите подходящата препоръчана доза.***



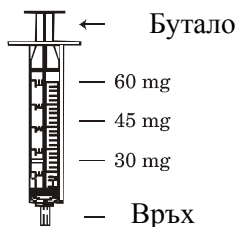
Фигура 1

1. Потупайте леко затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.
2. Отмерете 52 ml вода, като напълните мерителната чашка до означеното ниво (мерителната чашка, приложена в кутията). **Винаги трябва да използвате 52 ml вода,** независимо от препоръчаната доза, която вземате.
3. Изсипете всичките 52 ml вода в бутилката, затворете отново бутилката с капачката и добре разклатете затворената бутилка в продължение на 15 секунди.
4. Отстранете капачката и поставете адаптора в гърлото на бутилката.
5. Плътно затворете бутилката с капачката, която сега включва и адаптора. Това ще покаже, че адапторът на бутилката приляга правилно в бутилката.

б) КАК ДА СЕ ОТМЕРИ И ДАДЕ ДОЗА ОТ ПЕРОРАЛНАТА СУСПЕНЗИЯ

Преди употреба винаги добре разклащайте Tamiflu перорална суспензия!

Перорален дозатор



Фигура 2

Фигура 3

Как да се отмери правилното количество суспензия:

1. Преди употреба разклатете добре затворената бутилка с Tamiflu перорална суспензия.
2. Вземете дозатора (вижте фигура 2) и натиснете буталото съвсем до долу към върха на дозатора. За отмерване на правилната доза трябва винаги да се използва дозаторът, който е приложен заедно с лекарството Ви.
3. Отстранете капачката от бутилката с пероралната суспензия.
4. Вкарайте върха на дозатора в адаптора на бутилката.
5. Обърнете всичко (бутилката и дозатора) надолу (вижте фигура 3).
6. Бавно изтеглете обратно буталото до делението, което показва дозата, която Ви е нужна.
7. Изправете всичко отново.
8. Бавно отстранете дозатора от бутилката.
9. Излейте суспензията направо в устата си, като натискате буталото на дозатора. Погълнете лекарството. Може да приемете напитка или храна, след като вземете лекарството.
10. Веднага след употребата, разделете дозатора на части и промийте и двете му части с течаща вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu: Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu: Вземете пропуснатата доза веднага щом се сетите, но не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ефекти при спиране на лечението с Tamiflu: Няма нежелани реакции, когато се прекрати приемът на Tamiflu, преди лекарят да Ви е посъветвал. Ако Tamiflu се спре по-рано отколкото лекарят Ви е казал, симптомите на грипа може да се появят отново.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Tamiflu може да има нежелани реакции.

- Чести нежелани реакции на Tamiflu

Най-честите нежелани реакции на Tamiflu са: гадене, повръщане и болка в стомаха. Тези нежелани реакции настъпват предимно само след първата доза на лекарството и обикновено спират в процеса на лечение. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарството се приема с храна.

- По-редки нежелани реакции на Tamiflu

Много рядко се съобщава за кожни реакции и нарушения на чернодробната функция.

По време на приложение на Tamiflu се съобщава за гърчове, потиснато съзнание, необичайно поведение, халюцинации и делириум, водещи в редки случаи до случайно нараняване. Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно и техният медицински специалист трябва незабавно да се уведоми, ако болният покаже някакви признаци на необичайно поведение.

Деца (на възраст от 1 до 12 години)

Други по-редки нежелани реакции, които може да бъдат предизвикани и от грипа, са диария, възпаление на ушите, възпаление на белите дробове, синусит, бронхит, влошаване на съществуваща астма, кървене от носа, заболявания на ушите, възпаление на кожата и подуване на лимфните възли, и конюнктивит.

Възрастни и юноши (деца на възраст 13 години и по-големи)

Други по-редки нежелани реакции, които може да бъдат предизвикани и от грипа, са гадене, диария, бронхит, замаяване, умора, главоболие и нарушения на съня.

Ако Вие или Вашето дете боледувате често, трябва да уведомите Вашия лекуващ лекар. Трябва да информирате Вашия лекар и ако симптомите на грипа се влошават или продължавате да имате повишена температура.

Ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА TAMIFLU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C.

След приготвянето ѝ, суспензията да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник).

Не използвайте Tamiflu прах за перорална суспензия след срока на годност (годен до), отбелязан върху опаковката.

След приготвяне суспензията не трябва да се използва повече от 10 дни.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Hoffmann-La Roche Ltd.

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 608 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201 5

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

Lietuva

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

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката