ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 30 mg твърди капсули
Tamiflu 45 mg твърди капсули
Tamiflu 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tamiflu 30 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир фосфат, който се равнява на 30 mg озелтамивир (oseltamivir).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Tamiflu 45 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир фосфат, който се равнява на 45 mg озелтамивир (oseltamivir).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Tamiflu 75 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир фосфат, който се равнява на 75 mg озелтамивир (oseltamivir).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Tamiflu 30 mg твърди капсули
Твърдата капсула се състои от светложълто, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и светложълто, непрозрачно капаче с отпечатан надпис "30 mg". Печатните надписи са сини.

Tamiflu 45 mg твърди капсули
Твърдата капсула се състои от сиво, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и сиво, непрозрачно капаче с отпечатан надпис "45 mg". Печатните надписи са сини.

Tamiflu 75 mg твърди капсули
Твърдата капсула се състои от сиво, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и светложълто, непрозрачно капаче с отпечатан надпис "75 mg". Печатните надписи са сини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип
Tamiflu е показан при възрастни и деца, включително доносени новородени, със симптоми, типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефикасност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите.

Профилактика на грип
- Постекспозиционна профилактика при лица на възраст 1 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 при лица на възраст една година или по-големи.

- Tamiflu е показан за профилактика на грип след експозиция при кърмачета на възраст под 1 година при избухване на грипна пандемия (вж. точка 5.2).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация.

Приложението на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се решава въз основа на официалните препоръки. При вземане на решение за употреба на озелтамивир за лечение и профилактика трябва да се има предвид съществуващата информация относно характеристиките на циркулиращите вируси на грипа, наличната информация относно модела на чувствителността към лекарствата против грип за всеки сезон и значението на заболяването за различните географски области и популации пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Tamiflu твърди 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 капсула от 30 mg плюс една капсула от 45 mg, или
- като една доза от 30 mg плюс една доза от 45 mg суспензия.

Промишлено произведен Tamiflu прах за перорална суспензия (6 mg/ml) е предпочитаният продукт за педиатрични и възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщането на капсули, или когато са необходими по-ниски дози.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Лечение: При юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни препоръчителната перорална доза е 75 mg озелтамивир два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 5 дни
> 40 kg	75 mg два пъти дневно

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от началото на грипните симптоми.

Профилактика след експозиция: При юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни препоръчителната доза за профилактика на грип след близък контакт със заразен човек е 75 mg озелтамивир веднъж дневно в продължение на 10 дни.

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 10 дни
> 40 kg	75 mg веднъж дневно

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от контакта със заразен човек.

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 6 седмици.

Педиатрична популация

Деца на възраст от 1 до 12 години
За кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи, са налични Tamiflu 30 mg, 45 mg и 75 mg капсули и перорална суспензия.

Лечение: За лечение на кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи, се препоръчват следните схеми на прилагане, коригирани според теглото:

Телесно тегло	**Препоръчителна доза за 5 дни**
10 kg до 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

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от началото на грипните симптоми.

Профилактика след експозиция: Препоръчителната доза Tamiflu за профилактика след експозиция е:

Телесно тегло	**Препоръчителна доза за 10 дни**
10 kg до 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

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Профилактиката по време на грипна епидемия не е проучвана при деца на възраст под 12 години.

Кърмачета на възраст 0 – 12 месеца

Лечение: Препоръчителната доза за лечение при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца е 3 mg/kg два пъти дневно. Тя се основава на фармакокинетични данни и данни за безопасност, които показват, че тази доза при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява плазмени концентрации на предлекарството и активния метаболит, които се очаква да са клинично ефикасни с профил на безопасност, сравним с този при по-големи деца и възрастни (вж. точка 5.2). При кърмачета на възраст 0 – 12 месеца се препоръчват следните схеми на прилагане:

Телесно тегло*	**Препоръчителна доза за 5 дни**
3 kg	9 mg два пъти дневно
4 kg	12 mg два пъти дневно
5 kg	15 mg два пъти дневно
6 kg	18 mg два пъти дневно
7 kg	21 mg два пъти дневно
8 kg	24 mg два пъти дневно
9 kg	27 mg два пъти дневно
10 kg	30 mg два пъти дневно

* Тази таблица не съдържа всички възможни телесни тегла за тази популация. За всички пациенти на възраст под 1 година трябва да се използва доза от 3 mg/kg, независимо от теглото на пациента.

Лечението трябва да се започне възможно най-рано в рамките на първите два дни от началото на грипните симптоми.

Тези препоръки за дозиране не са предназначени за недоносени кърмачета, т.е. тези с постконцепционна възраст под 36 седмици. Няма достатъчно данни за тези пациенти, тъй като за тях може да се наложи различна дозировка поради недоразвитост на физиологичните функции.

Постекспозиционна профилактика: Препоръчителната доза за профилактика при кърмачета на възраст под 1 година при избухване на грипна пандемия е половината от дневната доза за лечение. Тя се основава на клинични данни при кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи и възрастни, за които е доказано, че профилактична доза, еквивалентна на половината от дневната доза за лечение, е клинично ефикасна за профилактика на грип. При кърмачета на възраст 0 – 12 месеца се препоръчва следната схема на прилагане за профилактика, адаптирана според възрастта (вж. точка 5.2 за симулация на експозиция):

Възраст	**Препоръчителна доза за 10 дни**
0 - 12 месеца	3 mg/kg веднъж дневно

Тази препоръка за дозиране не е предназначена за недоносени кърмачета, т.е. тези с постконцепционна възраст под 36 седмици. Няма достатъчно данни за тези пациенти, тъй като за тях може да се наложи различна дозировка поради недоразвитост на физиологичните функции.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: Профилактиката по време на грипна епидемия не е проучвана при деца на възраст 0-12 месеца.

За указания относно приготвянето на екстемпоралната форма вижте точка 6.6.

Специални популации

Чернодробно увреждане
Не се изисква коригиране на дозата за лечение или профилактика при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти с чернодробно нарушение.

Бъбречно увреждане
Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане. Препоръчителните дози са представени подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клиърънс	**Препоръчителна доза за лечение**
> 60 (ml/min)	75 mg два пъти дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) два пъти дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всяка сесия на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) еднократна доза

***** Данните са получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клиърънсът на озелтамивир карбоксилат да бъде по-висок, когато се прилага автоматична перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счита това за необходимо.

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане, както подробно е представено в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за профилактика
> 60 (ml/min)	75 mg веднъж дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) през ден
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всяка втора сесия на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) веднъж седмично

* Данните са получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клирънсът на озелтамивир карбоксилат да бъде по-висок, когато се прилага автоматична перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счита това за необходимо.

Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 12 години и по-малки) с бъбречно увреждане, за да може да се направят препоръки за дозировката.

Старческа възраст
Не се изисква коригиране на дозата, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане.

Имунокомпрометирани пациенти
При имунокомпрометирани пациенти е оценявана по-продължителна сезонна профилактика до 12 седмици (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение

Пациентите, които не могат да поглъщат капсули, може да получават подходящи дози Tamiflu суспензия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Озелтамивир е ефикасен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефикасност на озелтамивир при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа (вж. точка 5.1).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация. Употребата на Tamiflu не трябва да повлиява на оценката на хората за ежегодно ваксиниране против грип. 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.
Установено е, че чувствителността на циркулиращите щамове грипни вируси към озелтамивир варира значително (вж. точка 5.1). Поради това, когато решават дали да използват Tamiflu, предписващите лекари трябва да вземат предвид най-скорошната налична информация за характеристиките на чувствителност към озелтамивир на циркулиращите в момента вируси.

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

Имунокомпрометирани пациенти
Ефикасността на озелтамивир при лечение или профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти не са категорично установени (вж. точка 5.1).

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

Педиатрична популация
Понастоящем няма данни, които да позволят да се направи препоръка за дозировката при недоносени деца (постконцепционна възраст < 36 седмици).

Тежко бъбречно увреждане
Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни с тежко бъбречно увреждане. Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 1 година или по-големи) с бъбречно увреждане, за да могат да се направят препоръки за дозировката (вж. точки 4.2 и 5.2).

Невро-психични събития
Има съобщения за невро-психични събития по време на приложение на Tamiflu при пациенти с грип, особено при деца и юноши. Тези събития са наблюдавани също и при пациенти с грип без приложение на озелтамивир. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за промени в поведението, като ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се преценяват при всеки пациент (вж. точка 4.8).

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.

Пробенецид
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.

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

Бъбречно елиминиране
Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, свойствата на елиминиране 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 приемат лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същите пътища (напр. хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Допълнителна информация
Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между озелтамивир или главния му метаболит, когато озелтамивир се прилага едновременно с парацетамол, ацетилсалицилова киселина, циметидин, антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати), римантадин или варфарин (при лица, стабилни при лечение с варфарин и без грип).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Грипът се свързва с нежелан изход за бременността и за плода с риск от значителни вродени малформации, включително вродени сърдечни дефекти. Голям обем данни за бременни жени с експозиция на озелтамивир от постмаркетингови съобщения и обсервационни проучвания (за изхода на повече от 1 000 случая с експозиция през първия триместър) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на озелтамивир.

В едно обсервационно проучване, обаче, макар и без повишение на общия риск от малформации, резултатите за значителни вродени сърдечни дефекти, диагностицирани в рамките на 12 месеца от раждането, не са убедителни. В това проучване честотата на значителни вродени сърдечни дефекти след експозиция на озелтамивир по време на първия триместър е 1,76 % (7 кърмачета от 397 бременности) в сравнение с 1,01 % при бременности без експозиция от общата популация (Odds Ratio 1,75, 95 % доверителен интервал 0,51 до 5,98). Няма яснота относно клиничната значимост на тази находка, тъй като проучването е с ограничена статистическа мощност. Също така това проучване е твърде малко, за да се оценят надеждно отделните видове значителни малформации. Освен това, жените с експозиция на озелтамивир и жени без експозиция не могат да бъдат напълно сравними, особено по това дали са имали грип или не.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

При необходимост може да се обмисли да се приложи Tamiflu по време на бременност и след като се вземе под внимание наличната информация за безопасността и за ползата (за данни относно ползата при бременни жени моля, вижте точка 5.1 „Лечение на грип при бременни жени"), и патогенността на циркулиращия щам грипен вирус.

Кърмене
Озелтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото на плъхове с лактация. Има много ограничена информация за деца, кърмени от майки, които приемат озелтамивир, и относно екскрецията на озелтамивир в кърмата. Ограничени данни показват, че озелтамивир и активният му метаболит се откриват в кърмата, но нивата са ниски, което би довело до прием на субтерапевтична доза от кърмачето. Като се има предвид тази информация, патогенността на циркулиращия щам на грипния вирус и основното състояние на кърмещата жена, може да се обмисли приложение на озелтамивир, когато има категорична потенциална полза за кърмещите майки.

Фертилитет
Въз основа на неклиничните данни, няма доказателства, че Tamiflu оказва ефект върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tamiflu не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Общият профил на безопасност на Tamiflu се основава на данни от 6 049 възрастни/юноши и 1 473 педиатрични пациенти, лекувани с Tamiflu или плацебо за грип, и на данни от 3 990 възрастни/юноши и 253 педиатрични пациенти, получавали Tamiflu или плацебо/без лечение за профилактика на грип по време на клиничните проучвания. В допълнение, 475 имунокомпрометирани пациенти (включително 18 деца, от които 10 на Tamiflu и 8 на плацебо) са получавали Tamiflu или плацебо за профилактика на грип.

При възрастни/юноши най-често съобщаваните нежелани реакции (НР) са гадене и повръщане в проучванията за лечение, и гадене в проучванията за профилактика. Повечето от тези НР се съобщават в единични случаи през първия или втория ден от лечението и отзвучават спонтанно до 1-2 дни. При деца най-често съобщаваната нежелана реакция е повръщане. При повечето пациенти, тези НР не са довели до преустановяване на лечението с Tamiflu.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко след пускането на озелтамивир на пазара: анафилактични и анафилактоидни реакции, чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница), ангионевротичен оток, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, стомашно-чревно кървене и невропсихични нарушения.
(Относно невропсихичните нарушения вж. точка 4.4.)

Табличен списък на нежеланите реакции
Изброените в таблиците по-долу НР спадат към следните категории: много чести (≥ *1/10*), чести (≥ *1/100* до < *1/10*), нечести (≥ *1/1 000* до < *1/100*), редки (≥ *1/10 000* до < *1/1 000*) и много редки (< *1/10 000*). НР се включват в съответната категория в таблиците според сборния анализ от клиничните проучвания.

Лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши:
При проучванията за лечение и профилактика при възрастни/юноши, НР, които възникват най-често при препоръчителната доза (75 mg 2 пъти дневно за 5 дни за лечение и 75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици за профилактика), са показани в Таблица 1.

Профилът на безопасност при лица, които са получавали препоръчителната доза Tamiflu за профилактика (75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици), е качествено подобен на този, наблюдаван при проучванията за лечение, независимо от по-голямата продължителност на приложение при проучванията за профилактика.

Таблица 1 Нежелани реакции при проучванията, изследващи Tamiflu за лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Инфекции и инфестации		Бронхит, Херпес симплекс, Назофарингит, Инфекции на горните дихателни пътища, Синузит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност	Анафилактични реакции, Анафилактоидни реакции
Психични нарушения				Ажитация, Отклонения в поведението, Тревожност, Объркване, Налудности, Делир, Халюцинация, Кошмари, Самонараняване
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние	Променено ниво на съзнание, Гърчове	
Нарушения на очите				Зрително нарушение
Сърдечни нарушения			Сърдечна аритмия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, Възпалено гърло, Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия		Кървене от стомашно-чревния тракт, Хеморагичен колит
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими	Фулминантен хепатит, Чернодробна недостатъчност, Хепатит

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Екзема, Дерматит, Обрив, Уртикария	Ангионевротичен оток, Еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка Замайване (вкл. световъртеж), Умора, Пирексия, Болка в крайниците		

Лечение и профилактика на грип при деца:

Общо 1 473 деца (включително иначе здрави деца на възраст 1-12 години и деца с астма на възраст 6-12 години) са участвали в клинични проучвания на озелтамивир за лечение на грип. От тях, 851 деца са получавали лечение с озелтамивир суспензия. Общо 158 деца са получавали препоръчителната доза Tamiflu веднъж дневно в проучване за профилактика след експозиция в домакинствата (n = 99), 6-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика (n = 49) и 12-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика при имунокомпрометирани лица (n = 10).

Таблица 2 показва най-често съобщаваните НР от педиатричните клинични проучвания.

Таблица 2 Нежелани реакции при проучванията, изследващи приложението на Tamiflu за лечение и профилактика на грип при деца (дозировка според възрастта/теглото [30 mg до 75 mg веднъж дневно])

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Инфекции и инфестации		Отит на средното ухо		
Нарушения на нервната система		Главоболие		
Нарушения на очите		Конюнктивит (вкл. зачервени очи, секреция от окото и болка в окото)		
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ухото	Нарушение на тъпанчевата мембрана	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, Назална конгестия	Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия, Гадене		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит (вкл. алергичен и атопичен дерматит)	

Описание на избрани нежелани реакции

Психични нарушения и нарушения на нервната система
Грипът може да е свързан с различни неврологични и поведенчески симптоми, които могат да включват събития като халюцинации, делириум и необичайно поведение, в някои случаи водещи до летален изход. Тези събития може да възникнат при наличие на енцефалит или енцефалопатия, но може да се наблюдават без видимо тежко заболяване.

При пациенти с грип, които са приемали Tamiflu, има постмаркетингови съобщения за гърчове и делириум (включително симптоми като промяна в съзнанието, объркване, необичайно поведение, налудности, халюцинации, ажитация, тревожност, кошмари), които в много малко от случаите са довели до самонараняване или летален изход. Тези събития се съобщават предимно при педиатрични пациенти и юноши и често имат внезапно начало и бързо отзвучаване. Приносът на Tamiflu за тези събития е неизвестен. Такива невро-психични събития са съобщени също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

Хепатобилиарни нарушения
Нарушения на хепатобилиарната система, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване. Тези случаи включват летален фулминантен хепатит/чернодробна недостатъчност.

Други специални популации

Педиатрична популация (кърмачета на възраст под една година)
В две проучвания за характеризиране на фармакокинетиката, фармакодинамиката и профила на безопасност на лечението с озелтамивир при 135 заразени с грип деца на възраст под една година, профилът на безопасност е бил сходен между кохортите по възраст като най-често съобщаваните нежелани реакции са повръщане, диария и обрив от пелени (вж. точка 5.2). Няма достатъчно данни при кърмачета с постконцепционна възраст под 36 седмици.

Наличната информация за безопасност на озелтамивир, приложен за лечение на грип при кърмачета под едногодишна възраст, от проспективни и ретроспективни обсервационни проучвания (обхващащи общо повече от 2 400 деца от тази възрастова група), епидемиологично изследване на база-данни и постмаркетингови съобщения предполагат, че профилът на безопасност при кърмачета на възраст под една година е подобен на установения профил на безопасност при деца на възраст една година и по-големи.

Хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване
Популацията, включена в проучванията за лечение на грип, се състои от иначе здрави възрастни/юноши и "рискови" пациенти (пациенти с по-висок риск от развитие на усложнения, свързани с грипа, напр. хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно или респираторно заболяване). По принцип, профилът на безопасност при "рисковите" пациенти е качествено подобен на този при иначе здрави възрастни/юноши.

Имунокомпрометирани пациенти
При едно 12-седмично проучване за профилактика при 475 имунокомпрометирани пациенти, включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години и по-големи, профилът на безопасност при 238-те пациенти, които са получавали озелтамивир съответства на този, наблюдаван преди това при клиничните проучвания на Tamiflu за профилактика.

Деца със съществуваща бронхиална астма
По принцип, профилът на нежеланите реакции при деца със съществуваща бронхиална астма е качествено подобен на този при иначе здравите деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Получени са съобщения за предозиране с Tamiflu от клинични изпитвания и постмаркетинговия опит. При повечето от случаите на предозиране не са съобщени нежелани събития.

Нежеланите събития, съобщени след предозиране, са подобни по характер и разпространение на тези, наблюдавани при терапевтични дози Tamiflu, описани в точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Не е известен специфичен антидот.

Педиатрична популация
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на Tamiflu перорална суспенсия трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu при деца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на невраминидазата АТС код: J05AH02

Озелтамивир фосфат е предлекарство на активния метаболит (озелтамивир карбоксилат). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се на повърхността на вируса. Активността на вирусния невраминидазен ензим е важна както за навлизането на вируса в неинфектираните клетки, така и за освобождаването на скоро образуваните вирусни частици от заразените клетки и за 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 провокационни проучвания 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. По-високи стойности на IC50 за грипен вирус тип В до медиана от 8,5 nM са били наблюдавани при публикувани проучвания.

Клинични проучвания

Лечение на грипна инфекция

Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип, при който преобладаващата инфекция е грипен вирус тип А.

Озелтамивир е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Поради това са представени статистически анализи само за лица, заразени с грип. В сборната популация на проучването за лечение, която е включвала и грип-положителни и отрицателни индивиди (ITT), първичната ефикасност 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 старческа възраст и 62% от тези с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване са били грип-положителни. При всички проучвания фаза III с цел лечение пациентите са били набирани само през периода, когато грипът е циркулирал сред местното население.

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 висока температура ≥ 37,8 °C, придружена 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 сборен анализ на резултатите от всички грип-положителни възрастни и юноши (N = 2 413), включени в проучванията за лечение, озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил медианата на продължителността 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% (135/1 063) в групата с плацебо на 8,6% (116/1 350) при популацията, лекувана с озелтамивир (p = 0,0012).

Лечение на грип при популации с висок риск: Медианата на продължителността на заболяването от грип при лица в старческа 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 старческа 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 бременни жени: Не са провеждани контролирани клинични проучвания за употребата на озелтамивир при бременни жени, въпреки че има доказателства от постмаркетингови и ретроспективни обсервационни проучвания, които показват полза от настоящата схема на дозиране при тази пациентска популация, в условията на ниска морбидност/смъртност. Резултатите от фармакокинетичните анализи показват ниска експозиция на активни метаболити, въпреки че не се препоръчва коригиране на дозата при бременни жени при лечението или профилактиката на грипа (вж. точка 5.2, Фармакокинетика, Специални популации).

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 висока температура (≥ 37,8 °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 като едновременно възвръщане към нормалното здравословно състояние и активност и спадане на високата температура, 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, медианата на продължителността на заболяването не е била намалена значимо. До ден 6 (последният ден от лечението) FEV_1 се е повишил с 10,8% в групата, лекувана с озелтамивир, в сравнение с 4,7% от тази популация с плацебо (p = 0,0148).

Европейската Агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tamiflu в една или повече подгрупи на педиатричната популация при грип. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Показанието при кърмачета на възраст под 1 година се основава на екстраполация на данните за ефикасност при по-големи деца, а препоръчителната дозировка се основава на данни от фармакокинетично моделиране (вж. точка 5.2).

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. Медианата на продължителността 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 събрани от

всички проучвания 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 (≥ 37,8°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
Ефикасността на озелтамивир за профилактика на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в домакинствата и две проучвания с цел сезонна профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност 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 лица, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

<u>*Постекспозиционна профилактика*</u>: В проучване 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 заразения 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 ≤ 0,0001]). Броят лица, 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.

Ефикасността на озелтамивир за предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за 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 ефикасност в това проучване е 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 профилактика, 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 домакинствата, където е имало отделни случаи на инфектирани с грип, е наблюдавано понижение на честотата на заболеваемост от грип от 26% (23/89) в групата, която не е получавала профилактика, на 11% (9/84) в групата, получавала профилактика (намаление с 58,5% [95% доверителен интервал 15,6 – 79,6; p = 0,0114]).
Според подгрупов анализ при деца на възраст от 1 до 12 години, честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип сред децата е намалена значително от 19% (21/111) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (7/104) в групата, получавала профилактика (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 педиатрична популация е 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).

<u>*Профилактика на грип след експозиция при кърмачета под 1-годишна възраст по време на пандемия:*</u> Профилактиката по време на пандемия на грип не е проучвана в контролирани клинични изпитвания при деца на възраст 0-12 месеца. Вижте точка 5.2 за подробности относно симулацията на експозиция.

<u>*Профилактика по време на грипна епидемия в обществото*</u>: В сборен анализ на две други проучвания, проведени при неваксинирани, иначе здрави възрастни, озелтамивир 75 mg веднъж

дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява 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 28 (95% доверителен интервал 24 – 50).
При проучване на хора в старческа възраст в домовеза възрастни хора, където 80% са били ваксинирани през сезона на проучването, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява 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 25 (95% доверителен интервал 23 – 62).

Профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти: Проведено е двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване за сезонна профилактика на грип при 475 имунокомпрометирани пациенти (388 пациенти с трансплантация на солиден орган [195 плацебо; 193 озелтамивир], 87 пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки [43 плацебо; 44 озелтамивир], няма пациенти с други имуносупресивни състояния), включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години. Първичната крайна точка при това клинично изпитване е честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип, определен чрез култивиране на вируси и/или четирикратно повишение на HAI антителата. Честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип е 2,9% (7/238) в групата с плацебо и 2,1% (5/237) в групата с озелтамивир (95% ДИ -2,3% – 4,1%; p = 0,772).

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

Резистентност към озелтамивир
Клинични проучвания: Рискът от поява на грипни вируси с намалена чувствителност или изявена резистентност към озелтамивир е изследван по време на спонсорирани от Roche клинични изпитвания. Развитието на вирус, резистентен към озелтамивир, по време на лечението е по-често при деца отколкото при възрастни, като това варира от под 1% при възрастните до 18% при кърмачетата на възраст под 1 година. Децата, при които е установено, че са носители на вирус, резистентен към озелтамивир, по принцип отделят вируса по-продължително време в сравнение с лицата с чувствителен вирус. Резистентността към озелтамивир, възникваща по време на лечение, обаче не повлиява отговора към лечението и не предизвиква удължаване на симптомите на грипа.

Популация пациенти	Пациенти с мутации на резистентност (%)	
	Фенотипизиране*	**Гено- и фенотипизиране***
Възрастни и юноши	0,62% (14/2 253)	0,67% (15/2 253)
Деца (1-12 години)	3,89% (66/1 698)	4,24% (72/1 698)
Кърмачета (<1 година)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

*Пълно генотипизиране не е било извършено във всички проучвания.

Няма данни за поява на лекарствена резистентност, свързана с употребата на Tamiflu при клиничните изпитвания, проведени досега при групи след експозиция (7 дни), при групи след експозиция в домакинството (10 дни) и сезонна (42 дни) профилактика на грип при имунокомпетентни пациенти. Не е наблюдавана резистентност по време на 12-седмично проучване за профилактика при имунокомпрометирани пациенти.

Клинични данни и данни от наблюдение: Открити са естествени мутации, свързани с намалена чувствителност към озелтамивир *in vitro* при вируси тип А и В, изолирани от пациенти без експозиция на озелтамивир. Резистентни щамове, селектирани по време на лечение с озелтамивир, са изолирани както от имунокомпетентни, така и от имунокомпрометирани

пациенти. Имунокомпрометираните пациенти и малките деца са изложени на най-висок риск от развитие на резистентни на озелтамивир вируси по време на лечението.

Установено е, че резистентни на озелтамивир вируси, изолирани от пациенти, лекувани с озелтамивир, и резистентни на озелтамивир лабораторни щамове на грипните вируси, съдържат мутации в N1 и N2 невраминидазите. Има тенденция мутациите за резистентност да бъдат специфични за вирусния подтип. От 2007 г. спорадично се открива естествено възникващата резистентност, свързана с мутацията H275Y при сезонните щамове H1N1. Чувствителността към озелтамивир и широкото разпространение на тези вируси изглежда варират сезонно и географски. През 2008 г. H275Y е била открита при > 99% от циркулиращите H1N1 грипни изолати в Европа. През 2009 г. грипният вирус H1N1 ("свински грип") е бил почти еднакво чувствителен към озелтамивир, като е имало само спорадични съобщения за резистентност във връзка както с терапевтични, така и с профилактични схеми на прилагане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща информация

Абсорбция
Озелтамивир се абсорбира 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 предлекарството 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 стационарно състояние на озелтамивир карбоксилат при хора 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 хора е незначително (приблизително 3%).

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

Елиминиране
Абсорбираният озелтамивир се елиминира предимно (> 90%) чрез превръщането му в озелтамивир карбоксилат. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Пиковите плазмени концентрации на озелтамивир карбоксилат намаляват с 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 гломерулна филтрация (7,5 l/h), което показва, че освен гломерулна филтрация се извършва и тубулна секреция. По-малко от 20% от пероралната белязана доза се елиминира с фекалиите.

Други специални популации

Педиатрична популация

Кърмачета на възраст под 1 година: Фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на Tamiflu са оценени в две неконтролирани отворени проучвания, включващи заразени с грип деца на възраст под една година (n=135). Скоростта на клирънс на активния метаболит, коригирана за телесното тегло, намалява при възраст под една година. Експозицията на метаболита също е по-променлива при най-малките кърмачета. Наличните данни показват, че експозицията след доза 3 mg/kg при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява експозиции на предлекарството и метаболита, които се очаква да бъдат ефикасни, с профил на безопасност, сравним с този при по-големи деца и възрастни, получаващи одобрената доза (вж. точки 4.1 и 4.2). Съобщените нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност при по-големи деца.

Липсват данни при кърмачета на възраст под 1 година за профилактика на грип след експозиция. Профилактиката по време на грипна епидемия в обществото не е проучвана при деца на възраст под 12 години.

Профилактика на грип след експозиция при кърмачета под 1-годишна възраст по време на пандемия: Симулацията на приложение веднъж дневно на 3 mg/kg при кърмачета < 1 година показва експозиция в същите граници или по-висока от тази при приложение веднъж дневно на 75 mg при възрастни. Експозицията не превишава тази при лечение на кърмачета < 1 година (3 mg/kg два пъти дневно) и се очаква да доведе до сравним профил на безопасност (вж. точка 4.8). Не са провеждани клинични изпитвания с профилактика при кърмачета на възраст < 1 година.

Кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Фармакокинетиката на озелтамивир е оценявана във фармакокинетични проучвания с еднократно приложение при кърмачета, деца и юноши на възраст от 1 до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефикасност. По-малките деца са отделили предлекарството 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 и юноши на възраст 12 години или по-големи, е подобна на тази при възрастните.

Старческа възраст
Експозицията на активния метаболит в стационарно състояние е 25 до 35% по-висока при хора в старческа възраст (на възраст от 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години след приложение на сравними дози озелтамивир. Полуживотът, наблюдаван при хора в старческа възраст е подобен на този, наблюдаван при млади възрастни. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта, не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) (вж. точка 4.2).

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 дозировката вижте точка 4.2.

Чернодробно увреждане
Проучвания *in vitro* са показали, че не се очаква значимо повишаване на експозицията на озелтамивир, нито пък значимо намаление на експозицията на активния метаболит при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бременни жени
Обобщен популационен фармакокинетичен анализ показва, че схемата на прилагане на Tamiflu, описана в точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“, води до по-ниска експозиция (30% средна величина за всички триместри) на активния метаболит при бременни жени, в сравнение с жени, които не са бременни. По-ниската очаквана експозиция обаче остава над инхибиторните концентрации (IC95 стойности) и в границите на терапевтичното ниво за редица щамове на грипния вирус. Освен това, има данни от обсервационни проучвания, показващи ползата от настоящата схема на прилагане при тази популация пациенти. Следователно, не се препоръчва коригиране на дозата за бременни жени при лечение или профилактика на грип (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Резултатите от конвенционални проучвания за карциногенност при гризачи показват тенденция към доза-зависимо повишение на честотата на някои тумори, които са типични за използваните видове гризачи. Като се имат предвид границите на експозиция по отношение на очакваната експозиция при употреба при хора, тези данни не променят съотношението полза/риск на Tamiflu при одобрените терапевтични показания.

Тератологичните проучвания са проведени върху плъхове и зайци в дози съответно до 1 500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Проучване на фертилитета при плъхове в дози до 1 500 mg/kg/дневно не е показало нежелани реакции върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания при плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1 500 mg/kg/дневно: границата на безопасност между експозицията при хора 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 приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При плъхове с лактация озелтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото. Ограничени данни показват, че озелтамивир и активният метаболит се екскретират в кърмата при хора. 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 сенсибилизиране към озелтамивир в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани само с активното вещество, показват еритема след провокация на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.

Въпреки че много високи еднократни перорални дози озелтамивир фосфат под формата на сол, до най-високата изследвана доза (1 310 mg/kg), нямат нежелани реакции при възрастни плъхове, тези дози са предизвикали токсичност, включително смърт, при малки 7-дневни плъхчета. Тези реакции са наблюдавани при дози от 657 mg/kg и по-високи. При 500 mg/kg не са установени нежелани реакции, включително и след хронично третиране (500 mg/kg дневно, прилагани от 7 до 21 ден след раждането).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Tamiflu 30 mg твърди капсули
Капсулно съдържимо
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)
Талк
Повидон
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата
Желатин
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
FD и C Blue 2 (индигокармин, E132)

Tamiflu 45 mg твърди капсули
Капсулно съдържимо
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)
Талк
Повидон
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата
Желатин
Черен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
FD и C Blue 2 (индигокармин, E132)

Tamiflu 75 mg твърди капсули
Капсулно съдържимо
Прежелатинизирано нишесте (получено от царевично нишесте)
Талк
Повидон
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата
Желатин
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило
Шеллак
Титанов диоксид (E171)
FD и C Blue 2 (индигокармин, E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Tamiflu 30 mg твърди капсули
7 години

Tamiflu 45 mg твърди капсули
7 години

Tamiflu 75 mg твърди капсули
10 години

Съхранение на суспензията, приготвена в аптеката
Срок на годност 10 дни при съхранение под 25° C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

За условията на съхранение на суспензията, приготвена в аптеката, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Трислойна блистерна опаковка (PVC/PE/PVDC, запечатана с алуминиево фолио).
Опаковка от 10 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Екстемпорална форма

Когато няма Tamiflu прах за перорална суспензия
Промишлено произведен Tamiflu прах за перорална суспензия (6 mg/ml) е предпочитаният продукт за педиатрични и възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщането на капсули, или когато са необходими по-ниски дози. В случай, че няма промишлено произведен Tamiflu прах за перорална суспензия, фармацевтът може да приготви суспензия (6 mg/ml) от Tamiflu капсули, или пациентите може да си приготвят суспензията от капсули в къщи.

Трябва да се предпочита препарат, приготвен в аптеката, пред приготвения в домашни условия. Подробна информация за приготвяне в домашни условия може да се намери в листовката за пациента на Tamiflu капсули в „Приготвяне на течен Tamiflu в къщи".

За прилагане на суспензията, приготвена в аптеката, както и за процедурите за домашно приготвяне, трябва да се осигурят спринцовки с подходящ обем и градуиране. В двата случая правилните обеми трябва да са отбелязани върху спринцовките.

Приготвяне в аптеката

6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката от капсули

Възрастни, юноши и кърмачета, и деца на възраст 1 година или по-големи, които не са в състояние да поглъщат цели капсули
Тази процедура описва приготвянето на 6 mg/ml суспензия, която ще осигури на един пациент достатъчно лекарство за 5-дневен курс на лечение или 10-дневен курс за профилактика.

Фармацевтът може да приготви 6 mg/ml суспензия от Tamiflu 30 mg, 45 mg или 75 mg капсули, като използва вода, съдържаща 0,05% т./об. натриев бензоат, добавен като консервант.

Първо, изчислете общия обем, необходим за приготвяне и отпускане, който ще осигури 5-дневен курс на лечение или 10-дневен курс за профилактика на пациента. Необходимият общ обем се определя според теглото на пациента, съгласно препоръките в таблицата по-долу. За да може да се изтегли точния обем до 10 дози (2 изтегляния за дневна доза за лечение в продължение на 5 дни), при приготвяне на дозата трябва да се вземе предвид колонката, показваща загубата при измерването.

Обем на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката въз основа на теглото на пациента

Телесно тегло (kg)	**Общ обем за приготвяне според теглото на пациента (ml) Загуба при измерването, която не е взета предвид**	**Общ обем за приготвяне според теглото на пациента (ml) Загуба при измерването, която е взета предвид**
10 kg до 15 kg	50 ml	60 ml или 75 ml*
> 15 kg до 23 kg	75 ml	90 ml или 100 ml*
> 23 kg до 40 kg	100 ml	125 ml
> 40 kg	125 ml	137,5 ml (или 150 ml)*

*В зависимост от количеството на активното вещество в използваната капсула.

Второ, определете броя на капсулите и количеството на носителя (вода, съдържаща 0,05% т./об. натриев бензоат, добавен като консервант), необходими за приготвяне на общия обем (изчислен от горната таблица) на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката, както е показано в таблицата по-долу:

Брой на капсулите и количество на носителя, необходими за приготвяне на общия обем на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката

Общ обем на суспензията за приготвяне	**Необходим брой капсули Tamiflu (mg озелтамивир)**			**Необходим обем на носителя**
	75 mg	**45 mg**	**30 mg**	
60 ml	Моля, използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	8 капсули (360 mg)	12 капсули (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 капсули (450 mg)	10 капсули (450 mg)	15 капсули (450 mg)	74 ml
90 ml	Моля, използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	12 капсули (540 mg)	18 капсули (540 mg)	89 ml
100 ml	8 капсули (600 mg)	Моля, използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	20 капсули (600 mg)	98,5 ml
125 ml	10 капсули (750 mg)	Моля, използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	25 капсули (750 mg)	123,5 ml
137,5 ml	11 капсули (825 mg)	Моля, използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	Моля използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	136 ml

* Няма комбинация с такова количество на активното вещество в капсула, която може да се използва за постигане на желаната концентрация; затова моля използвайте капсула с друго количество на активното вещество.

Трето, следвайте процедурата по-долу за приготвяне на 6 mg/ml суспензия от Tamiflu капсули:

1. В стъклена чаша с подходящ размер сложете посоченото количество вода, съдържаща 0,05% т./об. натриев бензоат, добавен като консервант.
2. Отворете посоченото количество Tamiflu капсули и прехвърлете съдържанието на всяка капсула директно във водата с консервант в стъклената чаша.

3. Разбъркайте в продължение на 2 минути с подходяща бъркалка.
   (Забележка: Лекарственото вещество озелтамивир фосфат се разтваря лесно във вода. Суспензията се дължи на някои от помощните вещества на Tamiflu капсули, които са неразтворими.)
4. Прехвърлете суспензията в бутилка от тъмно стъкло или тъмен полиетилентерефталат (PET). Може да използвате фуния, за да избегнете разливане.
5. Затворете бутилката като използвате защитена от деца капачка.
6. Поставете помощен етикет върху бутилката с надпис "Разклатете внимателно преди употреба".
   (Забележка: Тази приготвена суспензия трябва да се разклати леко преди приложение, за да се сведе до минимум тенденцията за задържане на въздух.)
7. Дайте указания на родителя или на болногледача, че всички останали материали след приключване на лечението трябва да се изхвърлят. Препоръчва се тази информация да се даде като се постави помощен етикет на бутилката или се добави указание към етикета с инструкции от аптеката.
8. Поставете етикет със съответната дата на изтичане на срока на годност съгласно условията на съхранение (вж. точка 6.3).

Поставете аптечен етикет върху бутилката, който включва името на пациента, указания за прилагане, дата до която може да се използва, име на лекарствения продукт и друга необходима информация в съответствие с местните регулаторни изисквания за аптеките. Направете справка с таблицата по-долу за подходящите указания за прилагане.

Таблица за прилагане на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката от Tamiflu капсули, за кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи

Телесно тегло (kg)	**Доза (mg)**	**Обем за доза 6 mg/ml**	**Доза за лечение (за 5 дни)**	**Профилактична доза (за 10 дни)**
10 kg до 15 kg	30 mg	5 ml	5 ml два пъти дневно	5 ml веднъж дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg	7,5 ml	7,5 ml два пъти дневно	7,5 ml веднъж дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg	10 ml	10 ml два пъти дневно	10 ml веднъж дневно
> 40 kg	75 mg	12,5 ml	12,5 ml два пъти дневно	12,5 ml веднъж дневно

Отпускайте суспензията, приготвена в аптеката, с градуирана спринцовка за перорални форми за измерване на малки количества от суспензията. Ако е възможно, отбележете или подчертайте делението на спринцовката за перорални форми, съответстващо на подходящата доза (съгласно таблицата за дозиране по-горе) за всеки пациент.

Болногледачът трябва да смеси подходящата доза с равно количество сладка течна храна, напр. подсладена вода, шоколадов сироп, сироп от череши, десертни заливки (напр. сироп от карамел или нуга), за да се маскира горчивия вкус.

Кърмачета на възраст под 1 година
Тази процедура описва приготвянето на 6 mg/ml суспензия, която ще осигури на един пациент достатъчно лекарство за 5-дневен курс на лечение или 10-дневен курс за профилактика.

Фармацевтът може да приготви 6 mg/ml суспензия от Tamiflu 30 mg, 45 mg или 75 mg капсули, като използва вода, съдържаща 0,05% т./об. натриев бензоат, добавен като консервант.

Първо, изчислете общия обем, необходим за приготвяне и отпускане за всеки пациент. Необходимият общ обем се определя според теглото на пациента, съгласно препоръките в таблицата по-долу. За да може да се изтегли точния обем от 10 дози (2 изтегляния за дневна доза за лечение в продължение на 5 дни), при приготвяне на дозата трябва да се вземе предвид колонката, показваща загубата при измерването.

Обем на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката въз основа на теглото на пациента

Телесно тегло (kg)	Общ обем за приготвяне според теглото на пациента (ml) Загуба при измерването, която не е взета предвид	Общ обем за приготвяне според теглото на пациента (ml) Загуба при измерването, която е взета предвид
≤ 7 kg	до 40 ml	50 ml
> 7 kg до 10 kg	50 ml	60 ml или 75 ml*

*В зависимост от количеството на активното вещество в използваната капсула.

Второ, определете броя на капсулите и количеството на носителя (вода, съдържаща 0,05% т./об. натриев бензоат, добавен като консервант), необходими за приготвяне на общия обем (изчислен от горната таблица) на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката, както е показано в таблицата по-долу:

Брой на капсулите и количество на носителя, необходими за приготвяне на общия обем на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката

Общ обем на суспензията за приготвяне	Необходим брой капсули Tamiflu (mg озелтамивир)			Необходим обем на носителя
	75 mg	45 mg	30 mg	
50 ml	4 капсули (300 mg)	Моля използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	10 капсули (300 mg)	49,5 ml
60 ml	Моля използвайте капсули с друго количество на активното вещество*	8 капсули (360 mg)	12 капсули (360 mg)	59,5 ml
75 ml	6 капсули (450 mg)	10 капсули (450 mg)	15 капсули (450 mg)	74 ml

* Няма комбинация с такова количество на активното вещество в капсула, която може да се използва за постигане на желаната концентрация; затова моля използвайте капсула с друго количество на активното вещество.

Трето, следвайте процедурата по-долу за приготвяне на 6 mg/ml суспензия от Tamiflu капсули:

1. В стъклена чаша с подходящ размер сложете посоченото количество вода, съдържаща 0,05% т./об. натриев бензоат, добавен като консервант.
2. Отворете посоченото количество Tamiflu капсули и прехвърлете съдържанието на всяка капсула директно във водата с консервант в стъклената чаша.
3. Разбъркващте в продължение на 2 минути с подходяща бъркалка.
   (Забележка: Лекарственото вещество озелтамивир фосфат се разтваря лесно във вода. Суспензията се дължи на някои от помощните вещества на Tamiflu капсули, които са неразтворими.)
4. Прехвърлете суспензията в бутилка от тъмно стъкло или тъмен полиетилентерефталат (PET). Може да използвате фуния, за да избегнете разливане.
5. Затворете бутилката като използвате защитена от деца капачка.

6. Поставете помощен етикет върху бутилката с надпис “Разклатете внимателно преди употреба”.
   (Забележка: Тази приготвена суспензия трябва да се разклати леко преди приложение, за да се сведе до минимум тенденцията за задържане на въздух.)
7. Дайте указания на родителя или на болногледача, че всеки останал материал след приключване на лечението трябва да се изхвърли. Препоръчва се тази информация да се даде като се постави помощен етикет на бутилката или се добави указание към етикета с инструкции от аптеката.
8. Поставете етикет със съответната дата на изтичане на срока на годност съгласно условията на съхранение (вж. точка 6.3).

Поставете аптечен етикет върху бутилката, който включва името на пациента, указания за прилагане, дата до която може да се използва, име на лекарствения продукт и друга необходима информация в съответствие с местните регулаторни изисквания за аптеките. Направете справка с таблицата по-долу за подходящите указания за прилагане.

Таблица за прилагане на 6 mg/ml суспензия, приготвена в аптеката от Tamiflu капсули за кърмачета на възраст под 1 година

Телесно тегло (закръглено към 0,5 kg)	**Доза (mg)**	**Обем за доза (6 mg/ml)**	**Доза за лечение (за 5 дни)**	**Доза за профилактика (за 10 дни)**	**Размер на дозатора, който да се използва (с деления от 0,1 ml)**
3 kg	9 mg	1,5 ml	1,5 ml два пъти дневно	1,5 ml веднъж дневно	2,0 ml или 3,0 ml
3,5 kg	10,5 mg	1,8 ml	1,8 ml два пъти дневно	1,8 ml веднъж дневно	2,0 ml или 3,0 ml
4 kg	12 mg	2,0 ml	2,0 ml два пъти дневно	2,0 ml веднъж дневно	3,0 ml
4,5 kg	13,5 mg	2,3 ml	2,3 ml два пъти дневно	2,3 ml веднъж дневно	3,0 ml
5 kg	15 mg	2,5 ml	2,5 ml два пъти дневно	2,5 ml веднъж дневно	3,0 ml
5,5 kg	16,5 mg	2,8 ml	2,8 ml два пъти дневно	2,8 ml веднъж дневно	3,0 ml
6 kg	18 mg	3,0 ml	3,0 ml два пъти дневно	3,0 ml веднъж дневно	3,0 ml (или 5,0 ml)
6,5 kg	19,5 mg	3,3 ml	3,3 ml два пъти дневно	3,3 ml веднъж дневно	5,0 ml
7 kg	21 mg	3,5 ml	3,5ml два пъти дневно	3,5 ml веднъж дневно	5,0 ml
7,5 kg	22,5 mg	3,8 ml	3,8 ml два пъти дневно	3,8 ml веднъж дневно	5,0 ml
8 kg	24 mg	4,0 ml	4,0 ml два пъти дневно	4,0 ml веднъж дневно	5,0 ml
8,5 kg	25,5 mg	4,3 ml	4,3 ml два пъти дневно	4,3 ml веднъж дневно	5,0 ml
9 kg	27 mg	4,5 ml	4,5 ml два пъти дневно	4,5 ml веднъж дневно	5,0 ml
9,5 kg	28,5 mg	4,8 ml	4,8 ml два пъти дневно	4,8 ml веднъж дневно	5,0 ml
10 kg	30 mg	5,0 ml	5,0 ml два пъти дневно	5,0 ml веднъж дневно	5,0 ml

Отпускайте суспензията, приготвена в аптеката, с градуирана спринцовка за перорални форми за измерване на малки количества от суспензията. Ако е възможно, отбележете или

подчертайте делението на спринцовката за перорални форми, съответстващо на подходящата доза (съгласно таблицата за дозиране по-горе) за всеки пациент.

Болногледачът трябва да смеси подходящата доза с равно количество сладка течна храна, напр. подсладена вода, шоколадов сироп, сироп от череши, десертни заливки (напр. сироп от карамел или нуга), за да се маскира горчивия вкус.

Приготвяне в домашни условия

Когато няма промишлено произведен Tamiflu перорална суспензия, трябва да се използва суспензия, приготвена в аптеката от Tamiflu капсули (вж. подробни указания по-горе). Ако няма промишлено произведен Tamiflu перорална суспензия и суспензия, приготвена в аптеката, Tamiflu суспензия може да се приготви вкъщи.

Когато има капсули с подходящо количество на активното вещество за нужната доза, дозата се прилага чрез отваряне на капсулата и смесване на съдържимото й с не повече от една чаена лъжичка подходяща подсладена храна. Горчивият вкус може да се маскира с продукти като подсладена вода, шоколадов сироп, сироп от череши, десертни заливки (напр. сироп от карамел или нуга). Сместа трябва да се разбърка и да се даде на пациента цялото количество. Сместа трябва да се погълне веднага след приготвянето й.

Когато има само капсули от 75 mg, а са необходими дози от 30 mg или 45 mg, приготвянето на Tamiflu суспензия включва допълнителни стъпки. Подробни указания може да се намерят в листовката за пациента на Tamiflu капсули в „Приготвяне на течен Tamiflu в къщи”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tamiflu 30 mg твърди капсули
EU/1/02/222/003

Tamiflu 45 mg твърди капсули
EU/1/02/222/004

Tamiflu 75 mg твърди капсули
EU/1/02/222/001

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

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 6 mg/ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от приготвената суспензия съдържа озелтамивир фосфат, еквивалентен на 6 mg озелтамивир (oseltamivir).
Една бутилка с приготвената суспензия (65 ml) съдържа 390 mg озелтамивир.

Помощни вещества с известно действие:
5 ml озелтамивир суспензия доставя 0,9 g сорбитол.
7,5 ml озелтамивир суспензия доставя 1,3 g сорбитол.
10 ml озелтамивир суспензия доставя 1,7 g сорбитол.
12,5 ml озелтамивир суспензия доставя 2,1 g сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте 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
Tamiflu е показан при възрастни и деца, включително доносени новородени, със симптоми, типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефикасност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите.

Профилактика на грип
- Постекспозиционна профилактика при лица на възраст 1 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 при лица на възраст една година или по-големи.

- Tamiflu е показан за профилактика на грипа след експозиция при кърмачета на възраст под 1 година при избухване на грипна пандемия (вж. точка 5.2).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация.

Приложението на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се решава въз основа на официалните препоръки. При вземане на решение за употреба на озелтамивир за лечение и профилактика трябва да се има предвид съществуващата информация относно характеристиките на циркулиращите вируси на грипа, наличната информация относно модела на чувствителността към лекарствата против грип за всеки сезон и значението на заболяването за различните географски области и популации от пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Tamiflu суспензия и Tamiflu твърди капсули са биоеквивалентни лекарствени форми. Дози от 75 mg могат да се прилагат или
- като една капсула от 75 mg, или
- като една капсула от 30 mg плюс една капсула от 45 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 капсули, може да получават подходящи дози от Tamiflu капсули.

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

За юноши (от 13 до 17-годишна възраст) и възрастни: Препоръчителната перорална доза е 75 mg озелтамивир два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Педиатрична популация

За кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Препоръчителната доза Tamiflu 6 mg/ml перорална суспензия е посочена в таблицата по-долу. Предлагат се Tamiflu капсули от 30 mg и 45 mg като алтернатива на препоръчителната доза Tamiflu 6 mg/ml суспензия.

За лечение на кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи, се препоръчват следните схеми на прилагане, коригирани според теглото:

Телесно тегло	**Препоръчителна доза за 5 дни**	**Количество перорална суспензия, което трябва да се изтегли**
10 kg до 15 kg	30 mg два пъти дневно	5 ml два пъти дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg два пъти дневно	7,5 ml два пъти дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg два пъти дневно	10 ml два пъти дневно
> 40 kg	75 mg два пъти дневно	12,5 ml два пъти дневно

Деца, които тежат > 40 kg и които могат да поглъщат капсули, могат да бъдат лекувани с дозата за възрастни от 75 mg капсули два пъти дневно в продължение на 5 дни като алтернатива на препоръчителната доза Tamiflu суспензия.

За кърмачета на възраст под 1 година: Препоръчителната доза за лечение на кърмачета на възраст 0 – 12 месеца е 3 mg/kg два пъти дневно. Тя се основава на фармакокинетични данни и данни за безопасност, показващи, че тази доза при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява плазмени концентрации на предлекарството и активния метаболит, които се очаква да са клинично ефикасни, с профил на безопасност, сравним с този при по-големи деца и възрастни (вж. точка 5.2).

За определяне на дозата при деца на възраст 0 – 12 месеца, които се нуждаят от 1 ml до 3 ml Tamiflu 6 mg/ml перорална суспензия, трябва да се използва перорален дозатор от 3 ml (градуиран на степени от 0,1 ml). За по-високи дози трябва да се използва спринцовката от 10 ml. За кърмачета на възраст под 1 година се препоръчва следната схема на прилагане:

Таблица за дозиране на озелтамивир при деца на възраст под 1 година: 3 mg/kg два пъти дневно

Телесно тегло*	Препоръчителна доза за 5 дни	Количество перорална суспензия, което трябва да се изтегли	Размер на дозатора, който да се използва
3 kg	9 mg два пъти дневно	1,5 ml два пъти дневно	3 ml
3,5 kg	10,5 mg два пъти дневно	1,8 ml два пъти дневно	3 ml
4 kg	12 mg два пъти дневно	2,0 ml два пъти дневно	3 ml
4,5 kg	13,5 mg два пъти дневно	2,3 ml два пъти дневно	3 ml
5 kg	15 mg два пъти дневно	2,5 ml два пъти дневно	3 ml
5,5 kg	16,5 mg два пъти дневно	2,8 ml два пъти дневно	3 ml
6 kg	18 mg два пъти дневно	3,0 ml два пъти дневно	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg два пъти дневно	3,5 ml два пъти дневно	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg два пъти дневно	4,0 ml два пъти дневно	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg два пъти дневно	4,5 ml два пъти дневно	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg два пъти дневно	5,0 ml два пъти дневно	10 ml

* Тази таблица не съдържа всички възможни телесни тегла за тази популация.

Тези препоръки за дозиране не се отнасят за недоносени кърмачета, т.е. тези с постконцепционна възраст под 36 седмици. Няма достатъчно данни за тези пациенти, при които може да са необходими други дози поради незрялостта на физиологичните функции.

Профилактика
Постекспозиционна профилактика
При юноши (от 13 до 17-годишна възраст) и възрастни: 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 в рамките на два дни от контакта със заразеното лице.

При кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Предлагат се Tamiflu капсули от 30 mg и 45 mg като алтернатива на препоръчителната доза Tamiflu 6 mg/ml суспензия.

Препоръчителната постекспозиционна профилактична доза на Tamiflu е:

Телесно тегло	Препоръчителна доза за 10 дни	Количество перорална суспензия, което трябва да се изтегли
10 kg до 15 kg	30 mg веднъж дневно	5 ml веднъж дневно
> 15 kg до 23 kg	45 mg веднъж дневно	7,5 ml веднъж дневно
> 23 kg до 40 kg	60 mg веднъж дневно	10 ml веднъж дневно
> 40 kg	75 mg веднъж дневно	12,5 ml веднъж дневно

Деца, които тежат > 40 kg и 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 препоръчителната доза Tamiflu суспензия.

За кърмачета на възраст под 1 година: Препоръчителната профилактична доза за кърмачета на възраст под 12 месеца при избухване на пандемия от грип е половината от дневната доза за лечение. Тя се основава на клинични данни при деца на възраст > 1 година и при възрастни, които показват, че профилактична доза, равна на половината от дневната доза за лечение, е клинично ефикасна за профилактика на грип (вж. точка 5.2 за симулация на експозиция).

При пандемия за определяне на дозата при деца на възраст под 1 година, които се нуждаят от 1 ml до 3 ml Tamiflu 6 mg/ml перорална суспензия, трябва да се използва перорален дозатор от 3 ml (градуиран на степени от 0,1 ml). За по-високи дози трябва да се използва спринцовката от 10 ml.

За кърмачета на възраст под 1 година се препоръчва следната схема на прилагане:

Таблица за дозиране на озелтамивир при деца на възраст под една година: 3 mg/kg веднъж дневно

Телесно тегло*	**Препоръчителна доза за 10 дни**	**Количество перорална суспензия, което трябва да се изтегли**	**Размер на дозатора, който да се използва**
3 kg	9 mg веднъж дневно	1,5 ml веднъж дневно	3 ml
3,5 kg	10,5 mg веднъж дневно	1,8 ml веднъж дневно	3 ml
4 kg	12 mg веднъж дневно	2,0 ml веднъж дневно	3 ml
4,5 kg	13,5 mg веднъж дневно	2,3 ml веднъж дневно	3 ml
5 kg	15 mg веднъж дневно	2,5 ml веднъж дневно	3 ml
5,5 kg	16,5 mg веднъж дневно	2,8 ml веднъж дневно	3 ml
6 kg	18 mg веднъж дневно	3,0 ml веднъж дневно	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg веднъж дневно	3,5 ml веднъж дневно	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg веднъж дневно	4,0 ml веднъж дневно	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg веднъж дневно	4,5 ml веднъж дневно	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg веднъж дневно	5,0 ml веднъж дневно	10 ml

* Тази таблица не съдържа всички възможни телесни тегла за тази популация.

Тези препоръки за дозиране не се отнасят за недоносени кърмачета, т.е. тези с постконцепционна възраст под 36 седмици. Няма достатъчно данни за тези пациенти, при които може да са необходими други дози поради незрялостта на физиологичните функции.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото
Профилактиката по време на грипна епидемия не е проучвана при деца на възраст под 12 години. Препоръчителната доза при възрастни и юноши за профилактика на грип по време на епидемия в обществото е 75 mg озелтамивир веднъж дневно до 6 седмици.

Специални популации

Чернодробно увреждане
Не се изисква коригиране на дозата за лечение или профилактика при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти с чернодробно нарушение.

Бъбречно увреждане
Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане. Препоръчителните дози са представени подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клиърънс	**Препоръчителна доза за лечение**
> 60 (ml/min)	75 mg два пъти дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) два пъти дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всеки сеанс на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) еднократна доза

* Данни, получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клиърънсът на озелтамивир карбоксилат да е по-висок, когато се използва автоматизирана перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счете това за необходимо.

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане, както подробно е представено в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	Препоръчителна доза за профилактика
> 60 (ml/min)	75 mg веднъж дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) през ден
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всеки втори сеанс на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) веднъж седмично

* Данни, получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клирънсът на озелтамивир карбоксилат да е по-висок, когато се използва автоматизирана перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счете това за необходимо.

Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 12 години и по-малки) с бъбречно увреждане, за да може да се направят препоръки за дозировката.

Старческа възраст
Не се изисква коригиране на дозата, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане.

Имунокомпрометирани пациенти
При имунокомпрометирани пациенти е оценявана по-продължителна сезонна профилактика до 12 седмици (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на приложение
За приложение в опаковката е поставен перорален дозатор от 3 ml и 10 ml.
Препоръчва се Tamiflu прах за перорална суспензия да се приготви от фармацевт преди да се отпусне на пациента (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Озелтамивир е ефикасен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефикасност на озелтамивир при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа (вж. точка 5.1).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация. Употребата на Tamiflu не трябва да повлиява на оценката на хората за ежегодно ваксиниране против грип. 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.
Установено е, че чувствителността на циркулиращите щамове грипни вируси към озелтамивир варира значително (вж. точка 5.1). Поради това, когато решават дали да използват Tamiflu, предписващите лекари трябва да вземат предвид най-скорошната налична информация за характеристиките на чувствителност към озелтамивир на циркулиращите в момента вируси.

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

Имунокомпрометирани пациенти
Ефикасността на озелтамивир при лечение или профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти не са категорично установени (вж. точка 5.1).

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

Педиатрична популация
Понастоящем няма данни, които да позволят да се направи препоръка за дозировката при недоносени деца (постконцепционна възраст < 36 седмици).

Тежко бъбречно увреждане
Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни с тежко бъбречно увреждане. Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 1 година или по-големи) с бъбречно увреждане, за да могат да се направят препоръки за дозировката (вж. точки 4.2 и 5.2).

Невро-психични събития
Има съобщения за невро-психични събития по време на приложение на Tamiflu при пациенти с грип, особено при деца и юноши. Тези събития са наблюдавани също и при пациенти с грип без приложение на озелтамивир. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за промени в поведението, като ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се преценяват при всеки пациент (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени нарушения на непоносимост към фруктозата не трябва да приемат това лекарство.
Сорбитолът може да има слаб лаксативен ефект.

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.

Пробенецид
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.

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

Бъбречно елиминиране
Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, свойствата на елиминиране 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 приемат лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същите пътища (напр. хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Допълнителна информация
Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между озелтамивир или главния му метаболит, когато озелтамивир се прилага едновременно с парацетамол, ацетилсалицилова киселина, циметидин, антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати), римантадин или варфарин (при лица, стабилни при лечение с варфарин и без грип).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Грипът се свързва с нежелан изход за бременността и за плода с риск от значителни вродени малформации, включително вродени сърдечни дефекти. Голям обем данни за бременни жени с експозиция на озелтамивир от постмаркетингови съобщения и обсервационни проучвания (за изхода на повече от 1 000 случая с експозиция през първия триместър) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на озелтамивир.

В едно обсервационно проучване, обаче, макар и без повишение на общия риск от малформации, резултатите за значителни вродени сърдечни дефекти, диагностицирани в рамките на 12 месеца от раждането, не са убедителни. В това проучване честотата на значителни вродени сърдечни дефекти след експозиция на озелтамивир по време на първия триместър е 1,76 % (7 кърмачета от 397 бременности) в сравнение с 1,01 % при бременности без експозиция от общата популация (Odds Ratio 1,75, 95 % доверителен интервал 0,51 до 5,98). Няма яснота относно клиничната значимост на тази находка, тъй като проучването е с ограничена статистическа мощност. Също така това проучване е твърде малко, за да се оценят надеждно отделните видове значителни малформации. Освен това, жените с експозиция на озелтамивир и жени без експозиция не могат да бъдат напълно сравними, особено по това дали са имали грип или не.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

При необходимост може да се обмисли да се приложи Tamiflu по време на бременност и след като се вземе под внимание наличната информация за безопасността и за ползата (за данни относно ползата при бременни жени моля, вижте точка 5.1 „Лечение на грип при бременни жени"), и патогенността на циркулиращия щам грипен вирус.

Кърмене
Озелтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото на плъхове с лактация. Има много ограничена информация за деца, кърмени от майки, които приемат озелтамивир, и относно екскрецията на озелтамивир в кърмата. Ограничени данни показват, че озелтамивир и активният му метаболит се откриват в кърмата, но нивата са ниски, което би довело до прием на субтерапевтична доза от кърмачето. Като се има предвид тази информация, патогенността на циркулиращия щам на грипния вирус и основното състояние на кърмещата жена, може да се обмисли приложение на озелтамивир, когато има категорична потенциална полза за кърмещите майки.

Фертилитет
Въз основа на неклиничните данни, няма доказателства, че Tamiflu оказва ефект върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tamiflu не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Общият профил на безопасност на Tamiflu се основава на данни от 6 049 възрастни/юноши и 1 473 педиатрични пациенти, лекувани с Tamiflu или плацебо за грип, и на данни от 3 990 възрастни/юноши и 253 педиатрични пациенти, получавали Tamiflu или плацебо/без лечение за профилактика на грип по време на клиничните проучвания. В допълнение, 475 имунокомпрометирани пациенти (включително 18 деца, от които 10 на Tamiflu и 8 на плацебо) са получавали Tamiflu или плацебо за профилактика на грип.

При възрастни/юноши най-често съобщаваните нежелани реакции (НР) са гадене и повръщане в проучванията за лечение, и гадене в проучванията за профилактика. Повечето от тези НР се съобщават в единични случаи през първия или втория ден от лечението и отзвучават спонтанно до 1-2 дни. При деца най-често съобщаваната нежелана реакция е повръщане. При повечето пациенти, тези НР не са довели до преустановяване на лечението с Tamiflu.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко след пускането на озелтамивир на пазара: анафилактични и анафилактоидни реакции, чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница), ангионевротичен оток, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, стомашно-чревно кървене и невропсихични нарушения.
(Относно невропсихичните нарушения вж. точка 4.4.)

Табличен списък на нежеланите реакции
Изброените в таблиците по-долу НР спадат към следните категории: много чести (≥ *1/10*), чести (≥ *1/100* до < *1/10*), нечести (≥ *1/1 000* до < *1/100*), редки (≥ *1/10 000* до < *1/1 000*) и много редки (< *1/10 000*). НР се включват в съответната категория в таблиците според сборния анализ от клиничните проучвания.

Лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши:
При проучванията за лечение и профилактика при възрастни/юноши, НР, които възникват най-често при препоръчителната доза (75 mg 2 пъти дневно за 5 дни за лечение и 75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици за профилактика), са показани в Таблица 1.

Профилът на безопасност при лица, които са получавали препоръчителната доза Tamiflu за профилактика (75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици), е качествено подобен на този, наблюдаван при проучванията за лечение, независимо от по-голямата продължителност на приложение при проучванията за профилактика.

Таблица 1 Нежелани реакции при проучванията, изследващи Tamiflu за лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Инфекции и инфестации		Бронхит, Херпес симплекс, Назофарингит, Инфекции на горните дихателни пътища, Синузит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност	Анафилактични реакции, Анафилактоидни реакции
Психични нарушения				Ажитация, Отклонения в поведението, Тревожност, Объркване, Налудности, Делир, Халюцинация, Кошмари, Самонараняване
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние	Променено ниво на съзнание, Гърчове	
Нарушения на очите				Зрително нарушение
Сърдечни нарушения			Сърдечна аритмия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, Възпалено гърло, Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия		Кървене от стомашно-чревния тракт, Хеморагичен колит
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими	Фулминантен хепатит, Чернодробна недостатъчност, Хепатит

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Екзема, Дерматит, Обрив, Уртикария	Ангионевротичен оток, Еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка Замайване (вкл. световъртеж), Умора, Пирексия, Болка в крайниците		

Лечение и профилактика на грип при деца:

Общо 1 473 деца (включително иначе здрави деца на възраст 1-12 години и деца с астма на възраст 6-12 години) са участвали в клинични проучвания на озелтамивир за лечение на грип. От тях, 851 деца са получавали лечение с озелтамивир суспензия. Общо 158 деца са получавали препоръчителната доза Tamiflu веднъж дневно в проучване за профилактика след експозиция в домакинствата (n = 99), 6-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика (n = 49) и 12-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика при имунокомпрометирани лица (n = 10).

Таблица 2 показва най-често съобщаваните НР от педиатричните клинични проучвания.

Таблица 2 Нежелани реакции при проучванията, изследващи приложението на Tamiflu за лечение и профилактика на грип при деца (дозировка според възрастта/теглото [30 mg до 75 mg веднъж дневно])

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Инфекции и инфестации		Отит на средното ухо		
Нарушения на нервната система		Главоболие		
Нарушения на очите		Конюнктивит (вкл. зачервени очи, секреция от окото и болка в окото)		
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ухото	Нарушение на тъпанчевата мембрана	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, Назална конгестия	Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия, Гадене		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит (вкл. алергичен и атопичен дерматит)	

Описание на избрани нежелани реакции

Психични нарушения и нарушения на нервната система
Грипът може да е свързан с различни неврологични и поведенчески симптоми, които могат да включват събития като халюцинации, делириум и необичайно поведение, в някои случаи водещи до летален изход. Тези събития може да възникнат при наличие на енцефалит или енцефалопатия, но може да се наблюдават без видимо тежко заболяване.

При пациенти с грип, които са приемали Tamiflu, има постмаркетингови съобщения за гърчове и делириум (включително симптоми като промяна в съзнанието, объркване, необичайно поведение, налудности, халюцинации, ажитация, тревожност, кошмари), които в много малко от случаите са довели до самонараняване или летален изход. Тези събития се съобщават предимно при педиатрични пациенти и юноши и често имат внезапно начало и бързо отзвучаване. Приносът на Tamiflu за тези събития е неизвестен. Такива невро-психични събития са съобщени също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

Хепатобилиарни нарушения
Нарушения на хепатобилиарната система, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване. Тези случаи включват летален фулминантен хепатит/чернодробна недостатъчност.

Други специални популации

Педиатрична популация (кърмачета на възраст под една година)
В две проучвания за характеризиране на фармакокинетиката, фармакодинамиката и профила на безопасност на лечението с озелтамивир при 135 заразени с грип деца на възраст под една година, профилът на безопасност е бил сходен между кохортите по възраст като най-често съобщаваните нежелани реакции са повръщане, диария и обрив от пелени (вж. точка 5.2). Няма достатъчно данни при кърмачета с постконцепционна възраст под 36 седмици.

Наличната информация за безопасност на озелтамивир, приложен за лечение на грип при кърмачета под едногодишна възраст, от проспективни и ретроспективни обсервационни проучвания (обхващащи общо повече от 2 400 деца от тази възрастова група), епидемиологично изследване на база-данни и постмаркетингови съобщения предполагат, че профилът на безопасност при кърмачета на възраст под една година е подобен на установения профил на безопасност при деца на възраст една година и по-големи.

Хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване
Популацията, включена в проучванията за лечение на грип, се състои от иначе здрави възрастни/юноши и "рискови" пациенти (пациенти с по-висок риск от развитие на усложнения, свързани с грипа, напр. хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно или респираторно заболяване). По принцип, профилът на безопасност при "рисковите" пациенти е качествено подобен на този при иначе здрави възрастни/юноши.

Имунокомпрометирани пациенти
При едно 12-седмично проучване за профилактика при 475 имунокомпрометирани пациенти, включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години и по-големи, профилът на безопасност при 238-те пациенти, които са получавали озелтамивир съответства на този, наблюдаван преди това при клиничните проучвания на Tamiflu за профилактика.

Деца със съществуваща бронхиална астма
По принцип, профилът на нежеланите реакции при деца със съществуваща бронхиална астма е качествено подобен на този при иначе здравите деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Получени са съобщения за предозиране с Tamiflu от клинични изпитвания и постмаркетинговия опит. При повечето от случаите на предозиране не са съобщени нежелани събития.

Нежеланите събития, съобщени след предозиране, са подобни по характер и разпространение на тези, наблюдавани при терапевтични дози Tamiflu, описани в точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Не е известен специфичен антидот.

Педиатрична популация
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на Tamiflu перорална суспенсия трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu при деца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на невраминидазата АТС код: J05AH02

Озелтамивир фосфат е предлекарство на активния метаболит (озелтамивир карбоксилат). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се на повърхността на вируса. Активността на вирусния невраминидазен ензим е важна както за навлизането на вируса в неинфектираните клетки, така и за освобождаването на скоро образуваните вирусни частици от заразените клетки и за 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 провокационни проучвания 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. По-високи стойности на IC50 за грипен вирус тип В до медиана от 8,5 nM са били наблюдавани при публикувани проучвания.

Клинични проучвания

Лечение на грипна инфекция

Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип, при който преобладаващата инфекция е грипен вирус тип А. Озелтамивир е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Поради това са представени статистически анализи само за лица, заразени с грип. В сборната популация на проучването за лечение, която е включвала и грип-положителни и отрицателни индивиди (ITT), първичната ефикасност 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 старческа възраст и 62% от тези с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване са били грип-положителни. При всички проучвания фаза III с цел лечение пациентите са били набирани само през периода, когато грипът е циркулирал сред местното население.

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 висока температура ≥ 37,8 °C, придружена 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 сборен анализ на резултатите от всички грип-положителни възрастни и юноши (N = 2 413), включени в проучванията за лечение, озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил медианата на продължителността 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% (135/1 063) в групата с плацебо на 8,6% (116/1 350) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,0012$).

Лечение на грип при популации с висок риск: Медианата на продължителността на заболяването от грип при лица в старческа 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 старческа 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 бременни жени: Не са провеждани контролирани клинични проучвания за употребата на озелтамивир при бременни жени, въпреки че има доказателства от постмаркетингови и ретроспективни обсервационни проучвания, които показват полза от настоящата схема на дозиране при тази пациентска популация, в условията на ниска морбидност/смъртност. Резултатите от фармакокинетичните анализи показват ниска експозиция на активни метаболити, въпреки че не се препоръчва коригиране на дозата при бременни жени при лечението или профилактиката на грипа (вж. точка 5.2, Фармакокинетика, Специални популации).

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 висока температура (≥ 37,8 °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 като едновременно възвръщане към нормалното здравословно състояние и активност и спадане на високата температура, 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, медианата на продължителността на заболяването не е била намалена значимо. До ден 6 (последният ден от лечението) FEV_1 се е повишил с 10,8% в групата, лекувана с озелтамивир, в сравнение с 4,7% от тази популация с плацебо (p = 0,0148).

Европейската Агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tamiflu в една или повече подгрупи на педиатричната популация при грип. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.
Показанието при кърмачета на възраст под 1 година се основава на екстраполация на данните за ефикасност при по-големи деца, а препоръчителната дозировка се основава на данни от фармакокинетично моделиране (вж. точка 5.2).

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. Медианата на продължителността 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 събрани от всички проучвания 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 (≥ 37,8°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
Ефикасността на озелтамивир за профилактика на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в домакинствата и две проучвания с цел сезонна профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност 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 лица, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

Постекспозиционна профилактика: В проучване 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 заразения 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 лица, 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.

Ефикасността на озелтамивир за предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за 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 ефикасност в това проучване е 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 профилактика, 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 домакинствата, където е имало отделни случаи на инфектирани с грип, е наблюдавано понижение на честотата на заболеваемост от грип от 26% (23/89) в групата, която не е получавала профилактика, на 11% (9/84) в групата, получавала профилактика (намаление с 58,5% [95% доверителен интервал 15,6 – 79,6; $p = 0,0114$]).
Според подгрупов анализ при деца на възраст от 1 до 12 години, честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип сред децата е намалена значително от 19% (21/111) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (7/104) в групата, получавала профилактика (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 педиатрична популация е 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 на грип след експозиция при кърмачета под 1-годишна възраст по време на пандемия: Профилактиката по време на пандемия на грип не е проучвана в контролирани клинични изпитвания при деца на възраст от 0-12 месеца. Вижте точка 5.2 за подробности относно симулацията на експозиция.

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото: В сборен анализ на две други проучвания, проведени при неваксинирани, иначе здрави възрастни, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява 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 28 (95% доверителен интервал 24 – 50).
При проучване на хора в старческа възраст в домове за възрастни хора, където 80% са били ваксинирани през сезона на проучването, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява 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 25 (95% доверителен интервал 23 – 62).

Профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти: Проведено е двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване за сезонна профилактика на грип при 475 имунокомпрометирани пациенти (388 пациенти с трансплантация на солиден орган [195 плацебо; 193 озелтамивир], 87 пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки [43 плацебо; 44 озелтамивир], няма пациенти с други имуносупресивни състояния), включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години. Първичната крайна точка при това клинично изпитване е честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип, определен чрез култивиране на вируси и/или четирикратно повишение на HAI антителата. Честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип е 2,9% (7/238) в групата с плацебо и 2,1% (5/237) в групата с озелтамивир (95% ДИ -2,3% – 4,1%; p = 0,772).

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

Резистентност към озелтамивир
Клинични проучвания: Рискът от поява на грипни вируси с намалена чувствителност или изявена резистентност към озелтамивир е изследван по време на спонсорирани от Roche клинични изпитвания. Развитието на вирус, резистентен към озелтамивир, по време на лечението е по-често при деца отколкото при възрастни, като това варира от под 1% при възрастните до 18% при кърмачетата на възраст под 1 година. Децата, при които е установено, че са носители на вирус, резистентен към озелтамивир, по принцип отделят вируса по-продължително време в сравнение с лицата с чувствителен вирус. Резистентността към озелтамивир, възникваща по време на лечение, обаче не повлиява отговора към лечението и не предизвиква удължаване на симптомите на грипа.

Популация пациенти	**Пациенти с мутации на резистентност (%)**	
	Фенотипизиране*	**Гено- и фенотипизиране***
Възрастни и юноши	0,62% (14/2 253)	0,67% (15/2 253
Деца (1-12 години)	3,89% (66/1 698)	4,24% (72/1 698)
Кърмачета (<1 година)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

*Пълно генотипизиране не е било извършено във всички проучвания.

Няма данни за поява на лекарствена резистентност, свързана с употребата на Tamiflu при клиничните изпитвания, проведени досега при групи след експозиция (7 дни), при групи след експозиция в домакинството (10 дни) и сезонна (42 дни) профилактика на грип при имунокомпетентни пациенти. Не е наблюдавана резистентност по време на 12-седмично проучване за профилактика при имунокомпрометирани пациенти.

Клинични данни и данни от наблюдение: Открити са естествени мутации, свързани с намалена чувствителност към озелтамивир *in vitro* при вируси тип А и В, изолирани от пациенти без експозиция на озелтамивир. Резистентни щамове, селектирани по време на лечение с озелтамивир, са изолирани както от имунокомпетентни, така и от имунокомпрометирани пациенти. Имунокомпрометираните пациенти и малките деца са изложени на най-висок риск от развитие на резистентни на озелтамивир вируси по време на лечението.

Установено е, че резистентни на озелтамивир вируси, изолирани от пациенти, лекувани с озелтамивир, и резистентни на озелтамивир лабораторни щамове на грипните вируси, съдържат мутации в N1 и N2 невраминидазите. Има тенденция мутациите за резистентност да бъдат специфични за вирусния подтип. От 2007 г. спорадично се открива естествено възникващата резистентност, свързана с мутацията H275Y при сезонните щамове H1N1. Чувствителността към озелтамивир и широкото разпространение на тези вируси изглежда варират сезонно и географски. През 2008 г. H275Y е била открита при > 99% от циркулиращите H1N1 грипни изолати в Европа. През 2009 г. грипният вирус H1N1 ("свински грип") е бил почти еднакво чувствителен към озелтамивир, като е имало само спорадични съобщения за резистентност във връзка както с терапевтични, така и с профилактични схеми на прилагане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща информация

Абсорбция
Озелтамивир се абсорбира 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 предлекарството 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 стационарно състояние на озелтамивир карбоксилат при хора 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 хора е незначително (приблизително 3%).

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

Елиминиране
Абсорбираният озелтамивир се елиминира предимно (> 90%) чрез превръщането му в озелтамивир карбоксилат. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Пиковите плазмени концентрации на озелтамивир карбоксилат намаляват с 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 гломерулна филтрация (7,5 l/h), което показва, че освен гломерулна филтрация се извършва и тубулна секреция. По-малко от 20% от пероралната белязана доза се елиминира с фекалиите.

Други специални популации

Педиатрична популация
Кърмачета на възраст под 1 година: Фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на Tamiflu са оценени в две неконтролирани отворени проучвания, включващи заразени с грип деца на възраст под една година (n=135). Скоростта на клирънс на активния метаболит, коригирана за телесното тегло, намалява при възраст под една година. Експозицията на метаболита също е по-променлива при най-малките кърмачета. Наличните данни показват, че

експозицията след доза 3 mg/kg при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява експозиции на предлекарството и метаболита, които се очаква да бъдат ефикасни, с профил на безопасност, сравним с този при по-големи деца и възрастни, получаващи одобрената доза (вж. точки 4.1 и 4.2). Съобщените нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност при по-големи деца.

Липсват данни при кърмачета на възраст под 1 година за профилактика на грип след експозиция. Профилактиката по време на грипна епидемия в обществото не е проучвана при деца на възраст под 12 години.

Профилактика на грип след експозиция при кърмачета под 1-годишна възраст по време на пандемия: Симулацията на приложение веднъж дневно на 3 mg/kg при кърмачета < 1 година показва експозиция в същите граници или по-висока от тази при приложение веднъж дневно на 75 mg при възрастни. Експозицията не превишава тази при лечение на кърмачета < 1 година (3 mg/kg два пъти дневно) и се очаква да доведе до сравним профил на безопасност (вж. точка 4.8). Не са провеждани клинични изпитвания с профилактика при кърмачета на възраст < 1 година.

Кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Фармакокинетиката на озелтамивир е оценявана във фармакокинетични проучвания с еднократно приложение при кърмачета, деца и юноши на възраст от 1 до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефикасност. По-малките деца са отделили предлекарството 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 и юноши на възраст 12 години или по-големи, е подобна на тази при възрастните.

Старческа възраст
Експозицията на активния метаболит в стационарно състояние е 25 до 35% по-висока при хора в старческа възраст (на възраст от 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години след приложение на сравними дози озелтамивир. Полуживотът, наблюдаван при хора в старческа възраст е подобен на този, наблюдаван при млади възрастни. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта, не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) (вж. точка 4.2).

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 дозировката вижте точка 4.2.

Чернодробно увреждане
Проучвания *in vitro* са показали, че не се очаква значимо повишаване на експозицията на озелтамивир, нито пък значимо намаление на експозицията на активния метаболит при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бременни жени
Обобщен популационен фармакокинетичен анализ показва, че схемата на прилагане на Tamiflu, описана в точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение", води до по-ниска експозиция (30% средна величина за всички триместри) на активния метаболит при бременни жени, в сравнение с жени, които не са бременни. По-ниската очаквана експозиция обаче остава над инхибиторните концентрации (IC95 стойности) и в границите на терапевтичното ниво за редица щамове на грипния вирус. Освен това, има данни от обсервационни проучвания, показващи ползата от настоящата схема на прилагане при тази популация пациенти. Следователно, не се препоръчва

коригиране на дозата за бременни жени при лечение или профилактика на грип (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Резултатите от конвенционални проучвания за карциногенност при гризачи показват тенденция към доза-зависимо повишение на честотата на някои тумори, които са типични за използваните видове гризачи. Като се имат предвид границите на експозиция по отношение на очакваната експозиция при употреба при хора, тези данни не променят съотношението полза/риск на Tamiflu при одобрените терапевтични показания.

Тератологичните проучвания са проведени върху плъхове и зайци в дози съответно до 1 500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Проучване на фертилитета при плъхове в дози до 1 500 mg/kg/дневно не е показало нежелани реакции върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания при плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1 500 mg/kg/дневно: границата на безопасност между експозицията при хора 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 приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При плъхове с лактация озелтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото. Ограничени данни показват, че озелтамивир и активният метаболит се екскретират в кърмата при хора. 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 сенсибилизиране към озелтамивир в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани само с активното вещество, показват еритема след провокация на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.

Въпреки че много високи еднократни перорални дози озелтамивир фосфат под формата на сол, до най-високата изследвана доза (1 310 mg/kg), нямат нежелани реакции при възрастни плъхове, тези дози са предизвикали токсичност, включително смърт, при малки 7-дневни плъхчета. Тези реакции са наблюдавани при дози от 657 mg/kg и по-високи. При 500 mg/kg не са установени нежелани реакции, включително и след хронично третиране (500 mg/kg дневно, прилагани от 7 до 21 ден след раждането).

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)
Аромат на плодове (включващи малтодекстрини [царевица], пропилен гликол, гума арабика E414 и натурално идентични аромати [състоящи се предимно от аромат на банан, ананас и праскова]).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

След приготвяне, да се съхранява под 25°C за 10 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
За условията на съхранение след приготвяне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от 100 ml, от тъмно стъкло (с полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, външна част: полиетилен; вътрешна част: полипропилен; покритие: полиетилен) с 13 g прах за перорална суспензия, пластмасов адаптор (полиетилен с ниска плътност), пластмасов перорален дозатор от 3 ml (с деления от 0,1 ml) и перорален дозатор от 10 ml (с деления от 0,5 ml) (цилиндър и бутало: полипропилен, запечатващ пръстен на основата на силикон) и пластмасова мерителна чашка (полипропилен).

Опаковка от една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръчва се Tamiflu перорална суспензия да се приготви от фармацевта, преди да се отпусне на пациента.

След приготвяне с 55 ml вода, използваемият обем на пероралната суспензия позволява изтеглянето на общо 10 дози по 30 mg озелтамивир.

Приготвяне на пероралната суспензия
1. Потупайте леко затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.
2. Отмерете 55 ml вода, като напълните мерителната чашка до означеното ниво (мерителната чашка, приложена в кутията).
3. Добавете всичките 55 ml вода в бутилката, затворете отново бутилката с капачката и разклатете добре затворената бутилка в продължение на 15 секунди.
4. Свалете капачката и поставете адаптора в гърлото на бутилката.
5. Затворете плътно бутилката с капачката (върху адаптора на бутилката). Това ще покаже, че адапторът приляга правилно в бутилката.

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

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/005

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

Дата на първо разрешаване: 28 ноември 2011 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от приготвената суспензия съдържа озелтамивир фосфат, еквивалентен на 12 mg озелтамивир (oseltamivir).
Една бутилка с приготвената суспензия (75 ml) съдържа 900 mg озелтамивир.

Помощни вещества с известно действие:
30 mg озелтамивир суспензия доставя 0,9 g сорбитол.
45 mg озелтамивир суспензия доставя 1,3 g сорбитол.
60 mg озелтамивир суспензия доставя 1,7 g сорбитол.
75 mg озелтамивир суспензия доставя 2,1 g сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте 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
Tamiflu е показан при възрастни и деца, включително доносени новородени, със симптоми, типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефикасност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите.

Профилактика на грип
- Постекспозиционна профилактика при лица на възраст 1 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 при лица на възраст една година или по-големи.

- Tamiflu е показан за профилактика на грипа след експозиция при кърмачета на възраст под 1 година при избухване на грипна пандемия (вж. точка 5.2).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация.

Приложението на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се решава въз основа на официалните препоръки. При вземане на решение за употреба на озелтамивир за лечение и профилактика трябва да се има предвид съществуващата информация относно характеристиките на циркулиращите вируси на грипа, наличната информация относно модела на чувствителността към лекарствата против грип за всеки сезон и значението на заболяването за различните географски области и популации от пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Tamiflu суспензия и Tamiflu твърди капсули са биоеквивалентни лекарствени форми. Дози от 75 mg могат да се прилагат или
- като една капсула от 75 mg, или
- като една капсула от 30 mg плюс една капсула от 45 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 капсули, може да получават подходящи дози от Tamiflu капсули.

За кърмачета на възраст под 1 година: Тази форма не е подходяща за прилагане при кърмачета на възраст под 1 година. За подробности вижте разделите по-долу.

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

За юноши (от 13 до 17-годишна възраст) и възрастни: Препоръчителната перорална доза е 75 mg озелтамивир два пъти дневно в продължение на 5 дни.

Педиатрична популация

За кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Препоръчителната доза Tamiflu перорална суспензия е посочена в таблицата по-долу. Предлагат се Tamiflu капсули от 30 mg и 45 mg като алтернатива на препоръчителната доза Tamiflu суспензия.

За лечение на кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи, се препоръчват следните схеми на прилагане, коригирани според теглото:

Телесно тегло	**Препоръчителна доза за 5 дни**
10 kg до 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

Деца, които тежат > 40 kg и които могат да поглъщат капсули, може да бъдат лекувани с дозата за възрастни от 75 mg капсули два пъти дневно в продължение на 5 дни като алтернатива на препоръчителната доза Tamiflu суспензия.

За кърмачета на възраст под 1 година: Тази лекарствена форма (Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия) не е подходяща, тъй като спринцовката, приложена в опаковката (градуирана в mg), не позволява правилно адаптиране на дозата, а употребата на спринцовки, градуирани в ml, може да доведе до неприемливо неточно дозиране. При липса на 6 mg/ml перорална суспензия, трябва да се предпочита препарат, приготвен в аптека. Моля, направете справка с КХП на капсулите от 30 mg, 45 mg и 75 mg (точка 6.6).

Профилактика
Постекспозиционна профилактика
При юноши (от 13 до 17-годишна възраст) и възрастни: 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 в рамките на два дни от контакта със заразеното лице.

При кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Предлагат се Tamiflu капсули от 30 mg и 45 mg като алтернатива на препоръчителната доза Tamiflu суспензия.

Препоръчителната постекспозиционна профилактична доза на Tamiflu е:

Телесно тегло	**Препоръчителна доза за 10 дни**
10 kg до 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

Деца, които тежат > 40 kg и 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 препоръчителната доза Tamiflu суспензия.

За кърмачета на възраст под 1 година: Тази лекарствена форма (Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия) не е подходяща, тъй като спринцовката, приложена в опаковката (градуирана в mg), не позволява правилно адаптиране на дозата и употребата на спринцовки, градуирани в ml, може да доведе до неприемливо неточно дозиране. При липса на подходяща лекарствена форма (6 mg/ml перорална суспензия), трябва да се предпочита препарат, приготвен в аптека. Моля, направете справка с КХП на капсулите от 30 mg, 45 mg и 75 mg (точка 4.2).

Профилактика по време на грипна епидемия в обществото
Профилактиката по време на грипна епидемия не е проучвана при деца на възраст под 12 години. Препоръчителната доза при възрастни и юноши за профилактика на грип по време на епидемия в обществото е 75 mg озелтамивир веднъж дневно до 6 седмици.

Специални популации

Чернодробно увреждане
Не се изисква коригиране на дозата за лечение или профилактика при пациенти с нарушена чернодробна функция. Не са провеждани изпитвания при педиатрични пациенти с чернодробно нарушение.

Бъбречно увреждане
Лечение на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане. Препоръчителните дози са представени подробно в таблицата по-долу.

Креатининов клиърънс	**Препоръчителна доза за лечение**
> 60 (ml/min)	75 mg два пъти дневно
> 30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) два пъти дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всяка сесия на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) еднократна доза

* Данните са получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клиърънсът на озелтамивир карбоксилат да бъде по-висок, когато се прилага автоматична перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счита това за необходимо.

Профилактика на грип: Препоръчва се коригиране на дозата при възрастни и юноши (на възраст от 13 до 17 години) с умерено или тежко бъбречно увреждане, както подробно е представено в таблицата по-долу.

Креатининов клирънс	**Препоръчителна доза за профилактика**
> 60 (ml/min)	75 mg веднъж дневно
>30 до 60 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) веднъж дневно
> 10 до 30 (ml/min)	30 mg (суспензия или капсули) през ден
≤ 10 (ml/min)	Не се препоръчва (няма данни)
Пациенти на хемодиализа	30 mg след всяка втора сесия на хемодиализа
Пациенти на перитонеална диализа*	30 mg (суспензия или капсули) веднъж седмично

* Данните са получени от проучвания при пациенти на продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD); очаква се клирънсът на озелтамивир карбоксилат да бъде по-висок, когато се прилага автоматична перитонеална диализа (APD). Начинът на лечение може да се промени от APD на CAPD, ако нефрологът счита това за необходимо.

Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 12 години и по-малки) с бъбречно увреждане, за да може да се направят препоръки за дозировката.

Старческа възраст
Не се изисква коригиране на дозата, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане.

Имунокомпрометирани пациенти
При имунокомпрометирани пациенти е оценявана по-продължителна сезонна профилактика до 12 седмици (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Начин на приложение
За приложение в опаковката е поставен перорален дозатор с деления за 30 mg, 45 mg и 60 mg. За точно дозиране трябва да се използва само приложения перорален дозатор (не може да се използва спринцовка с деления в ml).
Препоръчва се Tamiflu прах за перорална суспензия да се приготви от фармацевт преди да се отпусне на пациента (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Озелтамивир е ефикасен само срещу заболяване, причинено от грипни вируси. Няма данни за ефикасност на озелтамивир при заболяване, предизвикано от други причинители освен вирусите на грипа (вж. точка 5.1).

Tamiflu не замества противогрипната ваксинация. Употребата на Tamiflu не трябва да повлиява на оценката на хората за ежегодно ваксиниране против грип. 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.
Установено е, че чувствителността на циркулиращите щамове грипни вируси към озелтамивир варира значително (вж. точка 5.1). Поради това, когато решават дали да използват Tamiflu, предписващите лекари трябва да вземат предвид най-скорошната налична информация за характеристиките на чувствителност към озелтамивир на циркулиращите в момента вируси.

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

Имунокомпрометирани пациенти
Ефикасността на озелтамивир при лечение или профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти не са категорично установени (вж. точка 5.1).

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

Педиатрична популация
Понастоящем няма данни, които да позволят да се направи препоръка за дозировката при недоносени деца (постконцепционна възраст < 36 седмици).

Тежко бъбречно увреждане
Препоръчва се коригиране на дозата за лечение и профилактика при юноши (на възраст от 13 до 17 години) и възрастни с тежко бъбречно увреждане. Няма достатъчно клинични данни при кърмачета и деца (на възраст 1 година или по-големи) с бъбречно увреждане, за да могат да се направят препоръки за дозировката (вж. точки 4.2 и 5.2).

Невро-психични събития
Има съобщения за невро-психични събития по време на приложение на Tamiflu при пациенти с грип, особено при деца и юноши. Тези събития са наблюдавани също и при пациенти с грип без приложение на озелтамивир. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават за промени в поведението, като ползите и рисковете от продължаване на лечението трябва внимателно да се преценяват при всеки пациент (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени нарушения на непоносимост към фруктозата, не трябва да приемат това лекарство.
Сорбитолът може да има слаб лаксативен ефект.

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.

Пробенецид
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.

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

Бъбречно елиминиране
Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи конкуриране за бъбречната тубулна секреция, са малко вероятни поради известната граница на безопасност на повечето от тези лекарства, свойствата на елиминиране 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 приемат лекарства с тесни терапевтични граници, екскретиращи се по същите пътища (напр., хлорпропамид, метотрексат, фенилбутазон).

Допълнителна информация
Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между озелтамивир или главния му метаболит, когато озелтамивир се прилага едновременно с парацетамол, ацетилсалицилова киселина, циметидин, антиациди (магнезиев и алуминиев хидроксид и калциеви карбонати), римантадин или варфарин (при лица, стабилни при лечение с варфарин и без грип).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Грипът се свързва с нежелан изход за бременността и за плода с риск от значителни вродени малформации, включително вродени сърдечни дефекти. Голям обем данни за бременни жени с експозиция на озелтамивир от постмаркетингови съобщения и обсервационни проучвания (за изхода на повече от 1 000 случая с експозиция през първия триместър) не показват малформативна или фетална/неонатална токсичност на озелтамивир.

В едно обсервационно проучване, обаче, макар и без повишение на общия риск от малформации, резултатите за значителни вродени сърдечни дефекти, диагностицирани в рамките на 12 месеца от раждането, не са убедителни. В това проучване честотата на значителни вродени сърдечни дефекти след експозиция на озелтамивир по време на първия триместър е 1,76 % (7 кърмачета от 397 бременности) в сравнение с 1,01 % при бременности без експозиция от общата популация (Odds Ratio 1,75, 95 % доверителен интервал 0,51 до 5,98). Няма яснота относно клиничната значимост на тази находка, тъй като проучването е с ограничена статистическа мощност. Също така това проучване е твърде малко, за да се оценят надеждно отделните видове значителни малформации. Освен това, жените с експозиция на озелтамивир и жени без експозиция не могат да бъдат напълно сравними, особено по това дали са имали грип или не.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

При необходимост може да се обмисли да се приложи Tamiflu по време на бременност и след като се вземе под внимание наличната информация за безопасността и за ползата (за данни относно ползата при бременни жени моля, вижте точка 5.1 „Лечение на грип при бременни жени"), и патогенността на циркулиращия щам грипен вирус.

Кърмене
Озелтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото на плъхове с лактация. Има много ограничена информация за деца, кърмени от майки, които приемат озелтамивир, и относно екскрецията на озелтамивир в кърмата. Ограничени данни показват, че озелтамивир и активният му метаболит се откриват в кърмата, но нивата са ниски, което би довело до прием на субтерапевтична доза от кърмачето. Като се има предвид тази информация, патогенността на циркулиращия щам на грипния вирус и основното състояние на кърмещата жена, може да се обмисли приложение на озелтамивир, когато има категорична потенциална полза за кърмещите майки.

Фертилитет
Въз основа на неклиничните данни, няма доказателства, че Tamiflu оказва ефект върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tamiflu не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Общият профил на безопасност на Tamiflu се основава на данни от 6 049 възрастни/юноши и 1 473 педиатрични пациенти, лекувани с Tamiflu или плацебо за грип, и на данни от 3 990 възрастни/юноши и 253 педиатрични пациенти, получавали Tamiflu или плацебо/без лечение за профилактика на грип по време на клиничните проучвания. В допълнение, 475 имунокомпрометирани пациенти (включително 18 деца, от които 10 на Tamiflu и 8 на плацебо) са получавали Tamiflu или плацебо за профилактика на грип.

При възрастни/юноши най-често съобщаваните нежелани реакции (НР) са гадене и повръщане в проучванията за лечение, и гадене в проучванията за профилактика. Повечето от тези НР се съобщават в единични случаи през първия или втория ден от лечението и отзвучават спонтанно до 1-2 дни. При деца най-често съобщаваната нежелана реакция е повръщане. При повечето пациенти, тези НР не са довели до преустановяване на лечението с Tamiflu.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко след пускането на озелтамивир на пазара: анафилактични и анафилактоидни реакции, чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница), ангионевротичен оток, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, стомашно-чревно кървене и невропсихични нарушения.
(Относно невропсихичните нарушения вж. точка 4.4.)

Табличен списък на нежеланите реакции
Изброените в таблиците по-долу НР спадат към следните категории: много чести (≥ *1/10*), чести (≥ *1/100* до < *1/10*), нечести (≥ *1/1 000* до < *1/100*), редки (≥ *1/10 000* до < *1/1 000*) и много редки (< *1/10 000*). НР се включват в съответната категория в таблиците според сборния анализ от клиничните проучвания.

Лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши:
При проучванията за лечение и профилактика при възрастни/юноши, НР, които възникват най-често при препоръчителната доза (75 mg 2 пъти дневно за 5 дни за лечение и 75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици за профилактика), са показани в Таблица 1.

Профилът на безопасност при лица, които са получавали препоръчителната доза Tamiflu за профилактика (75 mg веднъж дневно в продължение на 6 седмици), е качествено подобен на този, наблюдаван при проучванията за лечение, независимо от по-голямата продължителност на приложение при проучванията за профилактика.

Таблица 1 Нежелани реакции при проучванията, изследващи Tamiflu за лечение и профилактика на грип при възрастни и юноши или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Инфекции и инфестации		Бронхит, Херпес симплекс, Назофарингит, Инфекции на горните дихателни пътища, Синузит		
Нарушения на кръвта и лимфната система				Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност	Анафилактични реакции, Анафилактоидни реакции
Психични нарушения				Ажитация, Отклонения в поведението, Тревожност, Объркване, Налудности, Делир, Халюцинация, Кошмари, Самонараняване
Нарушения на нервната система	Главоболие	Безсъние	Променено ниво на съзнание, Гърчове	
Нарушения на очите				Зрително нарушение
Сърдечни нарушения			Сърдечна аритмия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, Възпалено гърло, Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия		Кървене от стомашно-чревния тракт, Хеморагичен колит
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими	Фулминантен хепатит, Чернодробна недостатъчност, Хепатит

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Екзема, Дерматит, Обрив, Уртикария	Ангионевротичен оток, Еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка Замайване (вкл. световъртеж), Умора, Пирексия, Болка в крайниците		

Лечение и профилактика на грип при деца:

Общо 1 473 деца (включително иначе здрави деца на възраст 1-12 години и деца с астма на възраст 6-12 години) са участвали в клинични проучвания на озелтамивир за лечение на грип. От тях, 851 деца са получавали лечение с озелтамивир суспензия. Общо 158 деца са получавали препоръчителната доза Tamiflu веднъж дневно в проучване за профилактика след експозиция в домакинствата (n = 99), 6-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика (n = 49) и 12-седмично педиатрично проучване за сезонна профилактика при имунокомпрометирани лица (n = 10).

Таблица 2 показва най-често съобщаваните НР от педиатричните клинични проучвания.

Таблица 2 Нежелани реакции при проучванията, изследващи приложението на Tamiflu за лечение и профилактика на грип при деца (дозировка според възрастта/теглото [30 mg до 75 mg веднъж дневно])

Системо-органен клас (СОК)	Нежелани реакции според честотата			
	Много чести	**Чести**	**Нечести**	**Редки**
Инфекции и инфестации		Отит на средното ухо		
Нарушения на нервната система		Главоболие		
Нарушения на очите		Конюнктивит (вкл. зачервени очи, секреция от окото и болка в окото)		
Нарушения на ухото и лабиринта		Болка в ухото	Нарушение на тъпанчевата мембрана	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, Назална конгестия	Ринорея		
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Коремна болка (вкл. болка в горната част на корема), Диспепсия, Гадене		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Дерматит (вкл. алергичен и атопичен дерматит)	

Описание на избрани нежелани реакции

Психични нарушения и нарушения на нервната система
Грипът може да е свързан с различни неврологични и поведенчески симптоми, които могат да включват събития като халюцинации, делириум и необичайно поведение, в някои случаи водещи до летален изход. Тези събития може да възникнат при наличие на енцефалит или енцефалопатия, но може да се наблюдават без видимо тежко заболяване.

При пациенти с грип, които са приемали Tamiflu, има постмаркетингови съобщения за гърчове и делириум (включително симптоми като промяна в съзнанието, объркване, необичайно поведение, налудности, халюцинации, ажитация, тревожност, кошмари), които в много малко от случаите са довели до самонараняване или летален изход. Тези събития се съобщават предимно при педиатрични пациенти и юноши и често имат внезапно начало и бързо отзвучаване. Приносът на Tamiflu за тези събития е неизвестен. Такива невро-психични събития са съобщени също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

Хепатобилиарни нарушения
Нарушения на хепатобилиарната система, включително хепатит и повишени чернодробни ензими при пациенти с грипоподобно заболяване. Тези случаи включват летален фулминантен хепатит/чернодробна недостатъчност.

Други специални популации

Педиатрична популация (кърмачета на възраст под една година)
В две проучвания за характеризиране на фармакокинетиката, фармакодинамиката и профила на безопасност на лечението с озелтамивир при 135 заразени с грип деца на възраст под една година, профилът на безопасност е бил сходен между кохортите по възраст като най-често съобщаваните нежелани реакции са повръщане, диария и обрив от пелени (вж. точка 5.2). Няма достатъчно данни при кърмачета с постконцепционна възраст под 36 седмици.

Наличната информация за безопасност на озелтамивир, приложен за лечение на грип при кърмачета под едногодишна възраст, от проспективни и ретроспективни обсервационни проучвания (обхващащи общо повече от 2 400 деца от тази възрастова група), епидемиологично изследване на база-данни и постмаркетингови съобщения предполагат, че профилът на безопасност при кърмачета на възраст под една година е подобен на установения профил на безопасност при деца на възраст една година и по-големи.

Хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване
Популацията, включена в проучванията за лечение на грип, се състои от иначе здрави възрастни/юноши и "рискови" пациенти (пациенти с по-висок риск от развитие на усложнения, свързани с грипа, напр. хора в старческа възраст и пациенти с хронично сърдечно или респираторно заболяване). По принцип, профилът на безопасност при "рисковите" пациенти е качествено подобен на този при иначе здрави възрастни/юноши.

Имунокомпрометирани пациенти
При едно 12-седмично проучване за профилактика при 475 имунокомпрометирани пациенти, включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години и по-големи, профилът на безопасност при 238-те пациенти, които са получавали озелтамивир съответства на този, наблюдаван преди това при клиничните проучвания на Tamiflu за профилактика.

Деца със съществуваща бронхиална астма
По принцип, профилът на нежеланите реакции при деца със съществуваща бронхиална астма е качествено подобен на този при иначе здравите деца.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Получени са съобщения за предозиране с Tamiflu от клинични изпитвания и постмаркетинговия опит. При повечето от случаите на предозиране не са съобщени нежелани събития.

Нежеланите събития, съобщени след предозиране, са подобни по характер и разпространение на тези, наблюдавани при терапевтични дози Tamiflu, описани в точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Не е известен специфичен антидот.

Педиатрична популация
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на Tamiflu перорална суспенсия трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu при деца.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, инхибитори на невраминидазата АТС код: J05AH02

Озелтамивир фосфат е предлекарство на активния метаболит (озелтамивир карбоксилат). Активният метаболит е селективен инхибитор на невраминидазните ензими на вируса на грипа, които представляват глюкопротеини, намиращи се на повърхността на вируса. Активността на вирусния невраминидазен ензим е важна както за навлизането на вируса в неинфектираните клетки, така и за освобождаването на скоро образуваните вирусни частици от заразените клетки и за 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 провокационни проучвания 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. По-високи стойности на IC50 за грипен вирус тип В до медиана от 8,5 nM са били наблюдавани при публикувани проучвания.

Клинични проучвания

Лечение на грипна инфекция

Това показание се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип, при който преобладаващата инфекция е грипен вирус тип А.

Озелтамивир е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Поради това са представени статистически анализи само за лица, заразени с грип. В сборната популация на проучването за лечение, която е включвала и грип-положителни и отрицателни индивиди (ITT), първичната ефикасност 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 старческа възраст и 62% от тези с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване са били грип-положителни. При всички проучвания фаза III с цел лечение пациентите са били набирани само през периода, когато грипът е циркулирал сред местното население.

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 висока температура ≥ 37,8 °C, придружена 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 сборен анализ на резултатите от всички грип-положителни възрастни и юноши (N = 2 413), включени в проучванията за лечение, озелтамивир 75 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни е намалил медианата на продължителността 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% (135/1 063) в групата с плацебо на 8,6% (116/1 350) при популацията, лекувана с озелтамивир ($p = 0,0012$).

Лечение на грип при популации с висок риск: Медианата на продължителността на заболяването от грип при лица в старческа 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 старческа 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 бременни жени: Не са провеждани контролирани клинични проучвания за употребата на озелтамивир при бременни жени, въпреки че има доказателства от постмаркетингови и ретроспективни обсервационни проучвания, които показват полза от настоящата схема на дозиране при тази пациентска популация, в условията на ниска морбидност/смъртност. Резултатите от фармакокинетичните анализи показват ниска експозиция на активни метаболити, въпреки че не се препоръчва коригиране на дозата при бременни жени при лечението или профилактиката на грипа (вж. точка 5.2, Фармакокинетика, Специални популации).

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 висока температура (≥ 37,8 °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 като едновременно възвръщане към нормалното здравословно състояние и активност и спадане на високата температура, 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, медианата на продължителността на заболяването не е била намалена значимо. До ден 6 (последният ден от лечението) FEV_1 се е повишил с 10,8% в групата, лекувана с озелтамивир, в сравнение с 4,7% от тази популация с плацебо (p = 0,0148).

Европейската Агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tamiflu в една или повече подгрупи на педиатричната популация при грип. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Показанието при кърмачета на възраст под 1 година се основава на екстраполация на данните за ефикасност при по-големи деца, а препоръчителната дозировка се основава на данни от фармакокинетично моделиране (вж. точка 5.2).

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. Медианата на продължителността 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 събрани от всички проучвания 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 (≥ 37,8°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
Ефикасността на озелтамивир за профилактика на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в домакинствата и две проучвания с цел сезонна профилактика. Първичната крайна точка за ефикасност 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 лица, които е необходимо да се лекуват (БНЛ), за да се предотврати един случай на грипно заболяване, е различен.

Постекспозиционна профилактика: В проучване 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 заразения 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 ≤ 0,0001]). Броят лица, 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.

Ефикасността на озелтамивир за предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване е доказана в проучване за 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 ефикасност в това проучване е 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 профилактика, 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 домакинствата, където е имало отделни случаи на инфектирани с грип, е наблюдавано понижение на честотата на заболеваемост от грип от 26% (23/89) в групата, която не е получавала профилактика, на 11% (9/84) в групата, получавала профилактика (намаление с 58,5% [95% доверителен интервал 15,6 – 79,6; p = 0,0114]).

Според подгрупов анализ при деца на възраст от 1 до 12 години, честотата на лабораторно-потвърден клинично проявен грип сред децата е намалена значително от 19% (21/111) в групата, която не е получавала профилактика, на 7% (7/104) в групата, получавала профилактика (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 педиатрична популация е 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 сборен анализ на две други проучвания, проведени при неваксинирани, иначе здрави възрастни, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява 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 28 (95% доверителен интервал 24 – 50).

При проучване на хора в старческа възраст в домове за възрастни хора, където 80% са били ваксинирани през сезона на проучването, озелтамивир 75 mg веднъж дневно, прилаган в продължение на 6 седмици, значимо намалява 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 25 (95% доверителен интервал 23 – 62).

Профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти: Проведено е двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване за сезонна профилактика на грип при 475 имунокомпрометирани пациенти (388 пациенти с трансплантация на солиден орган [195 плацебо; 193 озелтамивир], 87 пациенти с трансплантация на хемопоетични стволови клетки [43 плацебо; 44 озелтамивир], няма пациенти с други имуносупресивни състояния), включително 18 деца на възраст от 1 до 12 години. Първичната крайна точка при това клинично изпитване е честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип, определен чрез култивиране на вируси и/или четирикратно повишение на HAI антителата. Честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип е 2,9% (7/238) в групата с плацебо и 2,1% (5/237) в групата с озелтамивир (95% ДИ -2,3% – 4,1%; p = 0,772).

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

Резистентност към озелтамивир
Клинични проучвания: Рискът от поява на грипни вируси с намалена чувствителност или изявена резистентност към озелтамивир е изследван по време на спонсорирани от Roche клинични изпитвания. Развитието на вирус, резистентен към озелтамивир, по време на лечението е по-често при деца отколкото при възрастни, като това варира от под 1% при възрастните до 18% при кърмачетата на възраст под 1 година. Децата, при които е установено, че са носители на вирус, резистентен към озелтамивир, по принцип отделят вируса по-продължително време в сравнение с лицата с чувствителен вирус. Резистентността към озелтамивир, възникваща по време на лечение, обаче не повлиява отговора към лечението и не предизвиква удължаване на симптомите на грипа.

Популация пациенти	Пациенти с мутации на резистентност (%)	
	Фенотипизиране*	**Гено- и фенотипизиране***
Възрастни и юноши	0,62% (14/2 253)	0,67% (15/2 253)
Деца (1-12 години)	3,89% (66/1 698)	4,24% (72/1 698)
Кърмачета (<1 година)	18,31% (13/71)	18,31% (13/71)

*Пълно генотипизиране не е било извършено във всички проучвания.

Няма данни за поява на лекарствена резистентност, свързана с употребата на Tamiflu при клиничните изпитвания, проведени досега при групи след експозиция (7 дни), при групи след експозиция в домакинството (10 дни) и сезонна (42 дни) профилактика на грип при имунокомпетентни пациенти. Не е наблюдавана резистентност по време на 12-седмично проучване за профилактика при имунокомпрометирани пациенти.

Клинични данни и данни от наблюдение: Открити са естествени мутации, свързани с намалена чувствителност към озелтамивир *in vitro* при вируси тип А и В, изолирани от пациенти без експозиция на озелтамивир. Резистентни щамове, селектирани по време на лечение с озелтамивир, са изолирани както от имунокомпетентни, така и от имунокомпрометирани пациенти. Имунокомпрометираните пациенти и малките деца са изложени на най-висок риск от развитие на резистентни на озелтамивир вируси по време на лечението.

Установено е, че резистентни на озелтамивир вируси, изолирани от пациенти, лекувани с озелтамивир, и резистентни на озелтамивир лабораторни щамове на грипните вируси, съдържат мутации в N1 и N2 невраминидазите. Има тенденция мутациите за резистентност да бъдат

специфични за вирусния подтип. От 2007 г. спорадично се открива естествено възникващата резистентност, свързана с мутацията H275Y при сезонните щамове H1N1. Чувствителността към озелтамивир и широкото разпространение на тези вируси изглежда варират сезонно и географски. През 2008 г. H275Y е била открита при > 99% от циркулиращите H1N1 грипни изолати в Европа. През 2009 г. грипният вирус H1N1 ("свински грип") е бил почти еднакво чувствителен към озелтамивир, като е имало само спорадични съобщения за резистентност във връзка както с терапевтични, така и с профилактични схеми на прилагане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Обща информация

Абсорбция
Озелтамивир се абсорбира 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 предлекарството 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 стационарно състояние на озелтамивир карбоксилат при хора 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 хора е незначително (приблизително 3%).

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

Елиминиране
Абсорбираният озелтамивир се елиминира предимно (> 90%) чрез превръщането му в озелтамивир карбоксилат. След това той не се метаболизира по-нататък и се елиминира с урината. Пиковите плазмени концентрации на озелтамивир карбоксилат намаляват с 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 гломерулна филтрация (7,5 l/h), което показва, че освен гломерулна филтрация се извършва и тубулна секреция. По-малко от 20% от пероралната белязана доза се елиминира с фекалиите.

Други специални популации

Педиатрична популация

Кърмачета на възраст под 1 година: Фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на Tamiflu са оценени в две неконтролирани отворени проучвания, включващи заразени с грип деца на възраст под една година (n=135). Скоростта на клирънс на активния метаболит, коригирана за телесното тегло, намалява при възраст под една година. Експозицията на метаболита също е по-променлива при най-малките кърмачета. Наличните данни показват, че експозицията след доза 3 mg/kg при кърмачета на възраст 0 – 12 месеца осигурява експозиции на предлекарството и метаболита, които се очаква да бъдат ефикасни, с профил на безопасност,

сравним с този при по-големи деца и възрастни, получаващи одобрената доза (вж. точки 4.1 и 4.2). Съобщените нежелани реакции са в съответствие с установения профил на безопасност при по-големи деца.

Липсват данни при кърмачета на възраст под 1 година за профилактика на грип след експозиция. Профилактиката по време на грипна епидемия в обществото не е проучвана при деца на възраст под 12 години.

Кърмачета и деца на възраст 1 година или по-големи: Фармакокинетиката на озелтамивир е оценявана във фармакокинетични проучвания с еднократно приложение при кърмачета, деца и юноши на възраст от 1 до 16 години. Фармакокинетиката при многократно приложение е била проучена при малък брой деца, включени в клинично изпитване за ефикасност. По-малките деца са отделили предлекарството 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 и юноши на възраст 12 години или по-големи, е подобна на тази при възрастните.

Старческа възраст
Експозицията на активния метаболит в стационарно състояние е 25 до 35% по-висока при хора в старческа възраст (на възраст от 65 до 78 години) в сравнение с възрастни под 65 години след приложение на сравними дози озелтамивир. Полуживотът, наблюдаван при хора в старческа възраст е подобен на този, наблюдаван при млади възрастни. Въз основа на лекарствената експозиция и поносимостта, не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст, освен ако няма данни за умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) (вж. точка 4.2).

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 дозировката вижте точка 4.2.

Чернодробно увреждане
Проучвания *in vitro* са показали, че не се очаква значимо повишаване на експозицията на озелтамивир, нито пък значимо намаление на експозицията на активния метаболит при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бременни жени
Обобщен популационен фармакокинетичен анализ показва, че схемата на прилагане на Tamiflu, описана в точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение", води до по-ниска експозиция (30% средна величина за всички триместри) на активния метаболит при бременни жени, в сравнение с жени, които не са бременни. По-ниската очаквана екпозиция обаче остава над инхибиторните концентрации (IC95 стойности) и в границите на терапевтичното ниво за редица щамове на грипния вирус. Освен това, има данни от обсервационни проучвания, показващи ползата от настоящата схема на прилагане при тази популация пациенти. Следователно, не се препоръчва коригиране на дозата за бременни жени при лечение или профилактика на грип (вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Резултатите от конвенционални проучвания за карциногенност при гризачи показват тенденция към доза-зависимо повишение на честотата на някои тумори, които са типични за използваните видове гризачи. Като се имат предвид границите на експозиция по

отношение на очакваната експозиция при употреба при хора, тези данни не променят съотношението полза/риск на Tamiflu при одобрените терапевтични показания.

Тератологичните проучвания са проведени върху плъхове и зайци в дози съответно до 1 500 mg/kg/дневно и 500 mg/kg/дневно. Не е наблюдаван ефект върху феталното развитие. Проучване на фертилитета при плъхове в дози до 1 500 mg/kg/дневно не е показало нежелани реакции върху двата пола. При пре- и постнаталните проучвания при плъхове е отбелязано удължаване на раждането при 1 500 mg/kg/дневно: границата на безопасност между експозицията при хора 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 приблизително 15 до 20% от тази на майката.

При плъхове с лактация озелтамивир и активният метаболит се екскретират в млякото. Ограничени данни показват, че озелтамивир и активният метаболит се екскретират в кърмата при хора. 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 сенсибилизиране към озелтамивир в "maximisation" тест върху морски свинчета. Приблизително 50% от животните, третирани само с активното вещество, показват еритема след провокация на индуцирани животни. Наблюдавано е обратимо дразнене на очи на зайци.

Въпреки че много високи еднократни перорални дози озелтамивир фосфат под формата на сол, до най-високата изследвана доза (1 310 mg/kg), нямат нежелани реакции при възрастни плъхове, тези дози са предизвикали токсичност, включително смърт, при малки 7-дневни плъхчета. Тези реакции са наблюдавани при дози от 657 mg/kg и по-високи. При 500 mg/kg не са установени нежелани реакции, включително и след хронично третиране (500 mg/kg дневно, прилагани от 7 до 21 ден след раждането).

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)
Аромат на плодове (включващи малтодекстрини [царевица], пропилен гликол, гума арабика E414 и натурално идентични аромати [състоящи се предимно от аромат на банан, ананас и праскова]).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След приготвяне, да се съхранява под 25°C за 10 дни или в хладилник (2°C – 8°C) за 17 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
За условията на съхранение след приготвяне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от 100 ml от тъмно стъкло (с полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, външна част: полиетилен; вътрешна част: полипропилен; покритие: полиетилен) с 30 g прах за перорална суспензия, пластмасов адаптор (полиетилен с ниска плътност), пластмасов перорален дозатор (с деления от 30 mg, 45 mg и 60 mg) (цилиндър и бутало: полипропилен; запечатващ пръстен на основата на силикон) и пластмасова мерителна чашка (полипропилен).

Опаковка от една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръчва се Tamiflu перорална суспензия да се приготви от фармацевта, преди да се отпусне на пациента.

След приготвяне с 52 ml вода, използваемият обем на пероралната суспензия позволява изтеглянето на общо 10 дози по 75 mg озелтамивир.

Трябва да се използва само спринцовката, приложена в опаковката, с дози, посочени в mg. Тя не може да се замени със спринцовка, градуирана в ml.

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

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

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/002

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

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2002 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

- **Условия или ограничения за безопасна и ефективна употреба на лекарствения продукт**

ПРУ трябва да гарантира, че при пускането на пазара на Tamiflu 6 mg/ml прах за перорална суспензия, на всички лекари, които се очаква да предписват или използват Tamiflu е предоставено Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС), чийто текст е приложен към Оценъчния доклад на CHMP. ПРУ трябва да съгласува плана за разпространение на ПСМС с националния компетентен орган на държавите членки, където ще се разпространява съобщението.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР*)***

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 30 mg твърди капсули
Озелтамивир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир фосфат, еквивалентен на 30 mg озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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 25°C.

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tamiflu 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 30 mg капсули
Озелтамивир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 45 mg твърди капсули
Озелтамивир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир фосфат, еквивалентен на 45 mg озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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 25°C

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tamiflu 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 45 mg капсули
Озелтамивир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 75 mg твърди капсули
Озелтамивир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир фосфат, еквивалентен на 75 mg озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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 25°C

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tamiflu 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 75 mg капсули
Озелтамивир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 6 mg/ml прах за перорална суспензия
Озелтамивир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 бутилка съдържа 390 mg озелтамивир. Крайният обем на бутилката след разтваряне е 65 ml.
Всеки милилитър суспензия съдържа 6 mg озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол.
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 бутилка
Съдържа и 1 пластмасов адаптор за бутилката, 1 пластмасова мерителна чашка (55 ml),
1 пластмасов перорален дозатор от 3 ml и 1 пластмасов перорален дозатор от 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално приложение след разтваряне
Преди употреба разклатете добре бутилката
Внимание: дозаторът е градуиран в милилитри (ml)

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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

Прах: Да не се съхранява над 30° C
След приготвяне, да се съхранява под 25° C в продължение на 10 дни

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tamiflu

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tamiflu 6 mg/ml прах за перорална суспензия
Озелтамивир

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За перорално приложение след разтваряне
Преди употреба разклатете добре бутилката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Обемът на приготвената суспензия е 65 ml.
1 ml съдържа 6 mg озелтамивир.

6. ДРУГО

Прах: Да не се съхранява над 30° C.
Перорална суспензия: Да се съхранява под 25° C в продължение на 10 дни.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия
Озелтамивир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 бутилка съдържа 900 mg озелтамивир. Крайният обем на бутилката след разтваряне е 75 ml.
Всеки милилитър суспензия съдържа 12 mg озелтамивир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също сорбитол.
За повече информация вижте листовката.

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 ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след разтваряне
Преди употреба разклатете добре бутилката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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

Прах: Да не се съхранява над 30°C.
След приготвяне, да се съхранява под 25° C в продължение на 10 дни, или в хладилник (2° C – 8° C) в продължение на 17 дни.

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/222/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tamiflu

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия
Озелтамивир

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след разтваряне
Преди употреба разклатете добре бутилката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Обемът на приготвената суспензия е 75 ml.
1 ml съдържа 12 mg озелтамивир.

6. ДРУГО

Съдържа също сорбитол.
Прах: Да не се съхранява над 30° C.
Перорална суспензия: Да се съхранява под 25° C в продължение на 10 дни, или в хладилник (2° C – 8° C) в продължение на 17 дни.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tamiflu 30 mg твърди капсули
озелтамивир (oseltamivir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tamiflu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва

- Tamiflu се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) за **лечение на грип** *(инфлуенца)*. Той може да се използва, когато имате симптоми на грип и е известно, че грипният вирус циркулира в обществото.
- Tamiflu може също да се предписва при възрастни, юноши, кърмачета и деца на възраст над 1 година за **профилактика на грип** според конкретния случай - например, ако сте били в контакт с някой, който има грип.
- Tamiflu може да се предписва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) като **профилактично лечение** при изключителни обстоятелства - например, ако има глобална епидемия от грип (грипна *пандемия*) и сезонната грипна ваксина не осигурява достатъчна защита.

Tamiflu съдържа озелтамивир, който се отнася към група лекарства, наречени *инхибитори на невраминидазата*. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус в организма. Те помагат за облекчаване или предотвратяване на симптомите на грипната вирусна инфекция.

Инфлуенцата, обикновено наричана грип, е инфекция, причинена от вирус. Признаците на грипа често включват внезапно повишена температура (над 37,8°C), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичните периоди грипоподобните симптоми обикновено се причиняват от различен вид заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu

Не приемайте Tamiflu
- **ако сте алергични** *(свръхчувствителни)* към озелтамивир или към някоя от останалите съставки на Tamiflu, изброени в точка 6.

Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася до Вас. **Не приемайте Tamiflu.**

Предупреждения и предпазни мерки
Преди да приемете Tamiflu, непременно уведомете лекаря, който го предписва
- ако сте **алергични към други лекарства**
- ако имате **проблеми с бъбреците**. В такъв случай може да е необходимо дозата Ви да се коригира
- ако имате **тежко заболяване**, което налага незабавно постъпване в болница
- ако **имунната Ви система** не работи
- ако имате хронично **сърдечно заболяване** или **заболяване на дихателните пътища**.

По време на лечението с Tamiflu, **уведомете лекаря незабавно:**
- ако забележите промени в поведението или настроението (*невропсихични събития*), особено при деца и юноши. Това може да са признаци на редки, но сериозни нежелани реакции.

Tamiflu не е ваксина против грип
Tamiflu не е ваксина: той лекува инфекцията или предотвратява разпространението на грипния вирус. Ваксината Ви дава антитела срещу вируса. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина и Вашият лекар може да ви предпише и двете.

Други лекарства и Tamiflu
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Това включва лекарства, отпускани без рецепта. Следните лекарства са особено важни:
- хлорпропамид (използва се за лечение на диабет)
- метотрексат (изпозлва се за лечение напр. на ревматоиден артрит)
- фенилбутазон (използва се за лечение на болка и възпаление)
- пробенецид (използва се лечение на подагра)

Бременност и кърмене
Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Ефектите върху кърмачетата на естествено хранене не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Tamiflu няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Tamiflu

Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вземете Tamiflu колкото е възможно по-скоро, най-добре в рамките на два дни от началото на грипните симптоми.

Препоръчителни дози

За лечение на грип, приемайте две дози дневно. Обикновено е удобно да се приема една доза сутрин и една вечер. **Важно е да се завърши целия 5-дневен курс**, дори и ако бързо започнете да се чувствате по-добре.

За профилактика на грип или след като сте били в контакт със заразено лице, приемайте една доза дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е да я вземате сутрин със закуската.

При специални ситуации, като широко разпространение на грипа или при пациенти със слаба имунна система, лечението ще продължи до 6 или 12 седмици.

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло на пациента. Трябва да използвате количеството капсули за перорално приложение или суспензия, което Ви е предписано от лекаря.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
40 kg или повече	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg може да се направи от капсула от 30 mg плюс капсула от 45 mg

Деца от 1 до 12 години

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
10 до 15 kg	30 mg два пъти дневно	30 mg веднъж дневно
Над 15 kg и до 23 kg	45 mg два пъти дневно	45 mg веднъж дневно
Над 23 kg и до 40 kg	60 mg два пъти дневно	60 mg веднъж дневно
Над 40 kg	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg може да се направи от капсула от 30 mg плюс капсула от 45 mg

Кърмачета под 1 година (0 до 12 месеца)
Приложението на Tamiflu при кърмачета на възраст под 1 година, за профилактика на грип по време на грипна епидемия, трябва да се основава на преценката на лекаря, след като се вземе предвид потенциалната полза спрямо потенциалния риск за кърмачето.

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
3 kg до 10+ kg,	3 mg на kg телесно тегло, два пъти дневно	3 mg на kg, веднъж дневно

mg на kg = mg за всеки килограм от телесното тегло на кърмачето. Например:
Ако едно 6-месечно кърмаче тежи 8 kg, дозата е
8 kg x 3mg на kg = 24 mg

Начин на приложение
Поглъщайте капсулите цели, с вода. Не чупете и не дъвчете капсулите.

Tamiflu може да се приема със или без храна, въпреки че приемането му с храна може да намали вероятността от гадене или повръщане.

Хора, на които им е трудно да приемат капсули, може да използват течно лекарство *Tamiflu перорална суспензия*. Ако имате нужда от Tamiflu перорална суспензия, но във Вашата аптека няма такава, може да направите течна форма на Tamiflu от тези капсули. **Вижте "*Приготвяне на течен Tamiflu вкъщи*"** на другата страница.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu
Спрете приема на Tamiflu и се свържете незабавно с лекар или фармацевт.
В повечето случаи на предозиране пациентите не съобщават за нежелани лекарствени реакции. Когато са докладвани нежелани реакции, те са били подобни на тези като при нормалните дози, които са описани в точка 4.
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на течен Tamiflu трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu капсули или течен Tamiflu при деца.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната капсула.

Ако сте спрели приема на Tamiflu
Няма нежелани реакции, когато спрете приема на Tamiflu. Но ако Tamiflu се спре по-рано отколкото Вашият лекар Ви е казал, симптомите на грипа може да се върнат. Винаги завършвайте курса на лечение, предписан от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, може да са предизвикани също и от грипа.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко, откакто Tamiflu е на пазара:
- Анафилактични и анафилактоидни реакции: тежки алергични реакции с подуване на лицето и кожата, сърбящ обрив, ниско кръвно налягане и затруднено дишане
- Чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница): пожълтяване на кожата и бялото на очите, промяна на цвета на изпражненията, промяна в поведението
- Ангионевротичен едем: внезапно тежко подуване на кожата основно в областта на главата и шията, включително очите и езика, със затруднено дишане
- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза: тежка животозастрашаваща алергична реакция, тежко възпаление на кожата и лигавиците, започващо с треска, възпаление на гърлото, умора, кожни обриви, които водят до появата на кожни мехури, обелване, свличане на големи повърхности от кожа, възможни затруднения в дишането и ниско кръвно налягане.
- Кървене от стомашно-чревния тракт: продължително кървене от дебелото черво или плюене на кръв
- Невропсихични нарушения, описани по-долу.

Ако забележите някой от тези симптоми, потърсете незабавно медицинска помощ.

Най-често (много чести и чести) съобщаваните нежелани реакции на Tamiflu са гадене или повръщане, стомашни болки, стомашно разстройство, главоболие и болка. Тези нежелани реакции се наблюдават предимно след първата доза от лекарството и обикновено спират с продължаването на лечението. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарственият продукт се приема с храна.

Редки, но сериозни реакции: потърсете веднага лекарска помощ
(*Те може да засегнат до 1 на 1 000 души*)
По време на лечение с Tamiflu, има съобщения за редки събития, които включват

- Гърчове и делириум, включително променено ниво на съзнание
- Обърканост, необичайно поведение
- Налудности, халюцинации, възбуда, тревожност, кошмари

Тези събития се съобщават предимно при деца и юноши и често започват внезапно и отзвучават бързо. Няколко случая са довели до самонараняване, някои от които с фатален изход. Такива невропсихични събития се съобщават също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

- Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно за поява на описаните по-горе промени в поведението.

Ако забележите някои от тези симптоми, особено при по-млади хора, **потърсете незабавно лекарска помощ.**

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Гадене.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Бронхит
- Херпес на устните
- Кашлица
- Замайване
- Висока температура
- Болка
- Болка в крайниците
- Хрема
- Безсъние
- Възпалено гърло
- Стомашна болка
- Умора
- Пълнота в горната част на корема
- Инфекции на горните дихателни пътища (възпаление на носа, гърлото и синусите)
- Лошо храносмилане
- Повръщане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции
- Променено ниво на съзнание
- Гърч
- Нарушения на сърдечния ритъм
- Леки до тежки нарушения на чернодробната функция
- Кожни реакции (възпаление на кожата, червен и сърбящ обрив, свличане на кожата).

Редки нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Зрителни нарушения.

Деца от 1 до 12 години

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Кашлица
- Запушване на носа
- Повръщане.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)
- Конюнктивит (зачервяване на очите и секреция или болка в окото)
- Възпаление на ухото и други нарушения на ухото
- Главоболие
- Гадене
- Хрема
- Стомашна болка
- Пълнота в горната част на корема
- Лошо храносмилане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпаление на кожата
- Нарушение на тъпанчевата мембрана (тъпанчето).

Кърмачета под 1 година
Съобщените нежелани реакции при кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, са предимно подобни на нежеланите реакции, съобщени при по-големи деца (на възраст 1 година или по-големи). Освен това има съобщения за диария и обрив от пелени.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Обаче,
- **ако Вие или Вашето дете повръщате многократно** или
- **ако симптомите на грип се влошават, или високата температура продължава**

Уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tamiflu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след EXP/Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tamiflu

- Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир, еквивалентен на 30 mg озелтамивир.
- Другите съставки са:
  съдържание на капсулата: прежелатинизирано нишесте, талк, повидон, кроскармелоза натрий и натриев стеарил фумарат
  обвивка на капсулата: желатин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171)
  печатарско мастило: шеллак (E904), титанов диоксид (E171) и FD и C Blue 2 (индиго кармин, E132).

Как изглежда Tamiflu и какво съдържа опаковката
Твърдата капсула от 30 mg се състои от светложълто, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и светложълто, непрозрачно капаче с отпечатан надпис "30 mg". Печатните надписи са сини.

Tamiflu 30 mg твърди капсули се предлагат в блистерни опаковки по 10.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, 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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : http://www.ema.europa.eu.

Информация за потребителя

За хора, на които им е трудно да приемат капсули, включително много малки деца, има течно лекарство *Tamiflu перорална суспензия*.

Ако имате нужда от течно лекарство, но не разполагате с такова, суспензия може да се приготви в аптеката от Tamiflu капсули (вижте *Информация за медицински специалисти)*. Този препарат, приготвен в аптеката, е предпочитаният вариант.

Ако няма препарат, приготвен в аптеката, може да си направите течен Tamiflu от тези капсули вкъщи.

Дозата за лечение и профилактика на грип е еднаква. Разликата е в това, колко често се прилага.

Приготвяне на течен Tamiflu вкъщи

- **Ако имате точната капсула** за необходимата доза (за доза от 30 или от 60 mg), ще отворите капсулата и ще разбъркате съдържимото й в една чаена лъжичка (или по-малко) подходящ подсладен хранителен продукт. Това обикновено е подходящо за деца над 1 година. **Вижте указанията по-горе.**

- **Ако имате нужда от по-малки дози,** приготвянето на течен Tamiflu от капсули включва допълнителни стъпки. Това е подходящо за по-малки деца и бебета: те обикновено имат нужда от доза Tamiflu по-малка от 30 mg. **Вижте указанията по-долу.**

Деца от 1 до 12 години

За да приготвите доза от 30 mg или 60 mg, имате нужда от:
- **Една или две капсули Tamiflu от 30 mg**
- **Остри ножици**
- **Една малка купа**
- **Чаена лъжичка (лъжичка от 5 ml)**
- **Вода**
- **Сладка храна** за прикриване на горчивия вкус на праха.
  Например: шоколадов сироп или сироп от череши и десертни заливки като сироп от карамел или нуга. Или може да приготвите подсладена вода: смесете една чаена лъжичка вода с три четвърти (3/4) чаена лъжичка захар.

Стъпка 1: Проверете дали дозата е правилна

За да намерите точното количество, което трябва да използвате, намерете теглото на пациента от ляво на таблицата.
Погледнете в дясната колона, за да проверите броя на капсулите, които трябва да дадете на пациента като еднократна доза. Количеството е едно и също, независимо дали е за лечение или профилактика на грип.

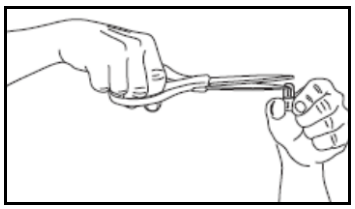
Доза от 30 mg	
Доза от 60 mg	

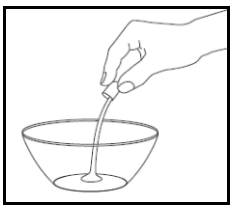
Трябва да използвате само капсули от 30 mg за дози от 30 mg и 60 mg. Не се опитвайте да приготвите доза от 45 mg или 75 mg, като използвате съдържимото на капсули от 30 mg. Вместо това използвайте подходящите капсули.

Тегло	**Доза Tamiflu**	**Брой капсули**
До 15 kg	30 mg	1 капсула
~~15 kg до 23 kg~~	~~45 mg~~	**Не използвайте капсули от 30 mg**
23 kg до 40 kg	60 mg	2 капсули

Стъпка 2: Изсипете всичкия прах в купа

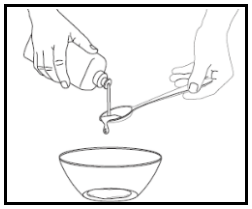
Дръжте **капсулата от 30 mg** в изправено положение над купа и внимателно отрежете заобления връх с ножици.
Изсипете всичкия прах в купата.
Отворете втора капсула за доза от 60 mg. Изсипете всичкия прах в купата.
Внимавайте с праха, защото той може да раздразни кожата и очите Ви.

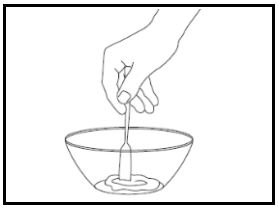




Стъпка 3: Подсладете праха и дайте дозата

Добавете малко количество – не повече от една чаена лъжичка - сладка храна към праха в купата.
Това е, за да се прикрие горчивия вкус на Tamiflu прах.
Разбъркайте добре сместа.





Дайте цялото съдържание на купата на пациента веднага.

Ако е останало малко от сместа в купата, изплакнете я с малко вода и дайте на пациента да я изпие цялата.

Повторете тази процедура всеки път, когато трябва да дадете лекарството.

Кърмачета под 1 година

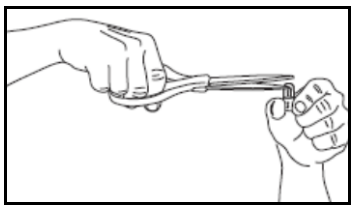
За да приготвите по-малка единична доза, имате нужда от:

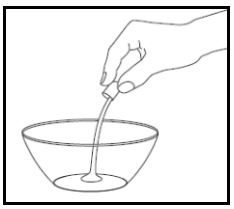
- **Една капсула Tamiflu от 30 mg**
- **Остри ножици**
- **Две малки купи** (използвайте отделен чифт купи за всяко дете)
- **Един голям перорален дозатор** за измерване на водата – дозатор от 5 или 10 ml
- **Един малък перорален дозатор** с деления от 0,1 ml за даване на дозата
- **Чаена лъжичка (лъжичка от 5 ml)**
- **Вода**

- **Сладка храна** за прикриване на горчивия вкус на Tamiflu.
  Например: шоколадов сироп или сироп от череши и десертни заливки като сироп от карамел или нуга.
  Или може да приготвите подсладена вода: смесете една чаена лъжичка вода с три четвърти (3/4) чаена лъжичка захар.

Стъпка 1: Изсипете всичкия прах в купа

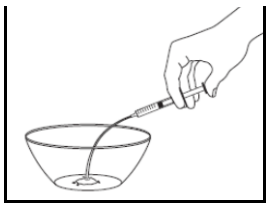
Дръжте **капсулата от 30 mg** в изправено положение над едната от купите и внимателно отрежете заобления връх с ножици. Внимавайте с праха: той може да раздразни кожата и очите Ви.
Изсипете всичкия прах в купата, каквато и доза да приготвяте.
Количеството е едно и също, независимо дали е за лечение или профилактика на грип.





Стъпка 2: Добавете вода, за да се разреди лекарството

Използвайте по-големия дозатор, за да изтеглите **5 ml вода.**



Добавете водата към праха в купата.

Разбъркайте сместа с чаената лъжичка в продължение на около 2 минути.

Не се притеснявайте, ако прахът не се разтвори напълно. Неразтвореният прах съдържа само неактивни съставки.

Стъпка 3: Изберете правилното количество за Вашето дете според теглото му

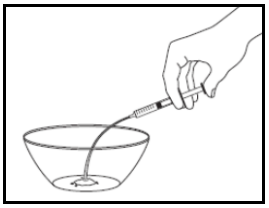
Погледнете за теглото на детето от лявата страна на таблицата.
Колоната от дясно на таблицата показва колко от течната смес трябва да изтеглите.

Кърмачета под 1 година (включително доносени новородени бебета)

Тегло на детето (най-близкото)	**Колко смес трябва да изтеглите**
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg или повече	5,0 ml

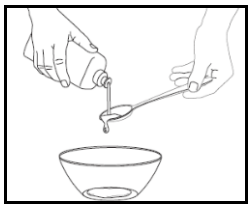
Стъпка 4: Изтеглете течната смес

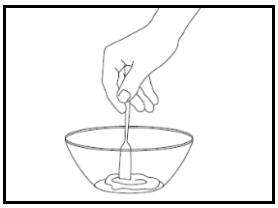
Уверете се, че имате правилния размер дозатор.
Изтеглете точното количество течна смес от първата купа.
Изтеглете я внимателно, така че да не вкарате въздушни мехурчета.
Внимателно впръскайте точната доза във втората купа.



Стъпка 5: Подсладете и дайте на детето

Добавете малко количество – не повече от една чаена лъжичка - сладка храна във втората купа.
Това е, за да се прикрие горчивия вкус на Tamiflu.
Разбъркайте добре сладката храна и течния Tamiflu.





Дайте цялото съдържание на втората купа (Tamiflu течна смес с добавената сладка храна) на детето веднага.

Ако е останало нещо от сместа във втората купа, изплакнете я с малко вода и я дайте на детето да я изпие цялата. За деца, които не могат да пият от купа, дайте с лъжичка или използвайте шише, за да дадете на детето останалата течност.

Дайте на детето нещо за пиене.

Изхвърлете цялата неизползвана течност, останала в първата купа.

Повторете тази процедура всеки път, когато трябва да дадете лекарството.

Информация само за медицински специалисти

Пациенти, които не могат да поглъщат капсули
Промишлено произведен Tamiflu за перорална суспензия (6 mg/ml) е предпочитаният продукт за педиатрични и възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщането на капсули, или когато са необходими по-ниски дози. В случай, че няма промишлено произведен Tamiflu прах за перорална суспензия, фармацевтът може да приготви суспензия (6 mg/ml) от Tamiflu капсули. Ако няма промишлено произведена суспензия, пациентите може да си приготвят суспензията от капсули вкъщи.

За прилагане на суспензията, приготвена в аптеката и за процедурите за домашно приготвяне, трябва да се предоставят **перорални дозатори** (спринцовки за перорално приложение) с подходящ обем и градуиране. В двата случая правилните обеми трябва да са отбелязани върху дозаторите. За приготвяне в домашни условия, трябва да се осигурят отделни дозатори за вземане на правилния обем вода и за измерване на сместа Tamiflu-вода. За измерване на 5,0 ml вода, трябва да се използват дозатори от 5 ml или 10 ml.

Подходящите размери на дозатора за вземане на точния обем Tamiflu суспензия (6 mg/ml) са показани по-долу.

Кърмачета под 1 година (включително доносени новородени бебета):

Доза Tamiflu	**Количество Tamiflu суспензия**	**Размер на дозатора, който да се използва (с деления от 0,1 ml)**
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (или 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Листовка: информация за потребителя

Tamiflu 45 mg твърди капсули
Озелтамивир (oseltamivir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tamiflu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва

- Tamiflu се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) за **лечение на грип** *(инфлуенца)*. Той може да се използва, когато имате симптоми на грип и е известно, че грипният вирус циркулира в обществото.
- Tamiflu може също да се предписва при възрастни, юноши, кърмачета и деца на възраст над 1 година за **профилактика на грип** според конкретния случай - например, ако сте били в контакт с някой, който има грип.
- Tamiflu може да се предписва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) като **профилактично лечение** при изключителни обстоятелства - например, ако има глобална епидемия от грип (грипна *пандемия*) и сезонната грипна ваксина не осигурява достатъчна защита.

Tamiflu съдържа озелтамивир, който се отнася към група лекарства, наречени *инхибитори на невраминидазата*. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус в организма. Те помагат за облекчаване или предотвратяване на симптомите на грипната вирусна инфекция.

Инфлуенцата, обикновено наричана грип, е инфекция, причинена от вирус. Признаците на грипа често включват внезапно повишена температура (над 37,8°C), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичните периоди грипоподобните симптоми обикновено се причиняват от различен вид заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu

Не приемайте Tamiflu
- **ако сте алергични** *(свръхчувствителни)* към озелтамивир или към някоя от останалите съставки на Tamiflu, изброени в точка 6.

Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася до Вас. **Не приемайте Tamiflu.**

Предупреждения и предпазни мерки
Преди да приемете Tamiflu, непременно уведомете лекаря, който го предписва
- ако сте **алергични към други лекарства**
- ако имате **проблеми с бъбреците**. В такъв случай може да е необходимо дозата Ви да се коригира
- ако имате **тежко заболяване**, което налага незабавно постъпване в болница
- ако **имунната Ви система** не работи
- ако имате хронично **сърдечно заболяване** или **заболяване на дихателните пътища**.

По време на лечението с Tamiflu, **уведомете лекаря незабавно:**
- ако забележите промени в поведението или настроението (*невропсихични инциденти*), особено при деца и юноши. Това може да са признаци на редки, но сериозни нежелани реакции.

Tamiflu не е ваксина против грип
Tamiflu не е ваксина: той лекува инфекцията или предотвратява разпространението на грипния вирус. Ваксината Ви дава антитела срещу вируса. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина и Вашият лекар може да ви предпише и двете.

Други лекарства и Tamiflu
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Това включва лекарства, отпускани без рецепта. Следните лекарства са особено важни:
- хлорпропамид (използва се за лечение на диабет)
- метотрексат (изпозлва се за лечение напр. на ревматоиден артрит)
- фенилбутазон (използва се за лечение на болка и възпаление)
- пробенецид (използва се лечение на подагра)

Бременност и кърмене
Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Ефектите върху кърмачетата на естествено хранене не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Tamiflu няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Tamiflu

Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вземете Tamiflu колкото е възможно по-скоро, най-добре в рамките на два дни от началото на грипните симптоми.

Препоръчителни дози

За лечение на грип, приемайте две дози дневно. Обикновено е удобно да се приема една доза сутрин и една вечер. **Важно е да се завърши целия 5-дневен курс**, дори и ако бързо започнете да се чувствате по-добре.

За профилактика на грип или след като сте били в контакт със заразено лице, приемайте една доза дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е да я вземате сутрин със закуската.

При специални ситуации, като широко разпространение на грипа или при пациенти със слаба имунна система, лечението ще продължи до 6 или 12 седмици.

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло на пациента. Трябва да използвате количеството капсули за перорално приложение или суспензия, което Ви е предписано от лекаря.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
40 kg или повече	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg може да се направи от капсула от 30 mg плюс капсула от 45 mg

Деца от 1 до 12 години

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
10 до 15 kg	30 mg два пъти дневно	30 mg веднъж дневно
Над 15 kg и до 23 kg	45 mg два пъти дневно	45 mg веднъж дневно
Над 23 kg и до 40 kg	60 mg два пъти дневно	60 mg веднъж дневно
Над 40 kg	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg може да се направи от капсула от 30 mg плюс капсула от 45 mg

Кърмачета под 1 година (0 до 12 месеца)
Приложението на Tamiflu при кърмачета на възраст под 1 година, за профилактика на грип по време на грипна епидемия, трябва да се основава на преценката на лекаря, след като се вземе предвид потенциалната полза спрямо потенциалния риск за кърмачето.

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
3 kg до 10+ kg,	3 mg на kg телесно тегло, два пъти дневно	3 mg на kg, веднъж дневно

mg на kg = mg за всеки килограм от телесното тегло на кърмачето. Например:
Ако едно 6-месечно кърмаче тежи 8 kg, дозата е
8 kg x 3mg на kg = 24 mg

Начин на приложение
Поглъщайте капсулите цели, с вода. Не чупете и не дъвчете капсулите.

Tamiflu може да се приема със или без храна, въпреки че приемането му с храна може да намали вероятността от гадене или повръщане.

Хора, на които им е трудно да приемат капсули, може да използват течно лекарство *Tamiflu перорална суспензия*. Ако имате нужда от Tamiflu перорална суспензия, но във Вашата аптека няма такава, може да направите течна форма на Tamiflu от тези капсули. **Вижте "*Приготвяне на течен Tamiflu вкъщи*"** на другата страница.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu
Спрете приема на Tamiflu и се свържете незабавно с лекар или фармацевт.
В повечето случаи на предозиране пациентите не съобщават за нежелани лекарствени реакции. Когато са докладвани нежелани реакции, те са били подобни на тези като при нормалните дози, които са описани в точка 4.
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на течен Tamiflu трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu капсули или течен Tamiflu при деца.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната капсула.

Ако сте спрели приема на Tamiflu
Няма нежелани реакции, когато спрете приема на Tamiflu. Но ако Tamiflu се спре по-рано отколкото Вашият лекар Ви е казал, симптомите на грипа може да се върнат. Винаги завършвайте курса на лечение, предписан от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, може да са предизвикани също и от грипа.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко, откакто Tamiflu е на пазара:
- Анафилактични и анафилактоидни реакции: тежки алергични реакции с подуване на лицето и кожата, сърбящ обрив, ниско кръвно налягане и затруднено дишане
- Чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница): пожълтяване на кожата и бялото на очите, промяна на цвета на изпражненията, промяна в поведението
- Ангионевротичен едем: внезапно тежко подуване на кожата основно в областта на главата и шията, включително очите и езика, със затруднено дишане
- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза: тежка животозастрашаваща алергична реакция, тежко възпаление на кожата и лигавиците, започващо с треска, възпаление на гърлото, умора, кожни обриви, които водят до появата на кожни мехури, обелване, свличане на големи повърхности от кожа, възможни затруднения в дишането и ниско кръвно налягане.
- Кървене от стомашно-чревния тракт: продължително кървене от дебелото черво или плюене на кръв
- Невропсихични нарушения, описани по-долу.

Ако забележите някой от тези симптоми, потърсете незабавно медицинска помощ.

Най-често (много чести и чести) съобщаваните нежелани реакции на Tamiflu са гадене или повръщане, стомашни болки, стомашно разстройство, главоболие и болка. Тези нежелани реакции се наблюдават предимно след първата доза от лекарството и обикновено спират с продължаването на лечението. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарственият продукт се приема с храна.

Редки, но сериозни реакции: потърсете веднага лекарска помощ
(*Те може да засегнат до 1 на 1 000 души*)
По време на лечение с Tamiflu, има съобщения за редки събития, които включват

- Гърчове и делириум, включително променено ниво на съзнание
- Обърканост, необичайно поведение
- Налудности, халюцинации, възбуда, тревожност, кошмари

Тези събития се съобщават предимно при деца и юноши и често започват внезапно и отзвучават бързо. Няколко случая са довели до самонараняване, някои от които с фатален изход. Такива невропсихични събития се съобщават също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

- Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно за поява на описаните по-горе промени в поведението.

Ако забележите някои от тези симптоми, особено при по-млади хора, **потърсете незабавно лекарска помощ.**

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Гадене.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Бронхит
- Херпес на устните
- Кашлица
- Замайване
- Висока температура
- Болка
- Болка в крайниците
- Хрема
- Безсъние
- Възпалено гърло
- Стомашна болка
- Умора
- Пълнота в горната част на корема
- Инфекции на горните дихателни пътища (възпаление на носа, гърлото и синусите)
- Лошо храносмилане
- Повръщане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции
- Променено ниво на съзнание
- Гърч
- Нарушения на сърдечния ритъм
- Леки до тежки нарушения на чернодробната функция
- Кожни реакции (възпаление на кожата, червен и сърбящ обрив, свличане на кожата).

Редки нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)

- Зрителни нарушения.

Деца от 1 до 12 години

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Кашлица
- Запушване на носа
- Повръщане.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)
- Конюнктивит (зачервяване на очите и секреция или болка в окото)
- Възпаление на ухото и други нарушения на ухото
- Главоболие
- Гадене
- Хрема
- Стомашна болка
- Пълнота в горната част на корема
- Лошо храносмилане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпаление на кожата
- Нарушение на тъпанчевата мембрана (тъпанчето).

Кърмачета под 1 година
Съобщените нежелани реакции при кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, са предимно подобни на нежеланите реакции, съобщени при по-големи деца (на възраст 1 година или по-големи). Освен това има съобщения за диария и обрив от пелени.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Обаче,
- **ако Вие или Вашето дете повръщате многократно** или
- **ако симптомите на грип се влошават, или високата температура продължава**

Уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tamiflu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след EXP/Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tamiflu
- Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир, еквивалентен на 45 mg озелтамивир.
- Другите съставки са:
  съдържание на капсулата: прежелатинизирано нишесте, талк, повидон, кроскармелоза натрий и натриев стеарил фумарат
  обвивка на капсулата: желатин, черен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171)
  печатарско мастило: шеллак (E904), титанов диоксид (E171) и FD и C Blue 2 (индиго кармин, E132).

Как изглежда Tamiflu и какво съдържа опаковката
Твърдата капсула от 45 mg се състои от сиво, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и сиво, непрозрачно капаче с отпечатан надпис "45 mg". Печатните надписи са сини.

Tamiflu 45 mg твърди капсули се предлагат в блистерни опаковки по 10.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, 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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

Информация за потребителя

За хора, на които им е трудно да приемат капсули, включително много малки деца, има течно лекарство *Tamiflu перорална суспензия*.

Ако имате нужда от течно лекарство, но не разполагате с такова, суспензия може да се приготви в аптеката от Tamiflu капсули (вижте *Информация за медицински специалисти)*. Този препарат, приготвен в аптеката, е предпочитаният вариант.

Ако няма препарат, приготвен в аптеката, може да си направите течен Tamiflu от тези капсули вкъщи.

Дозата за лечение и профилактика на грип е еднаква. Разликата е в това, колко често се прилага.

Приготвяне на течен Tamiflu вкъщи

- **Ако имате точната капсула** за необходимата доза (за доза 45 mg), ще отворите капсулата и ще разбъркате съдържимото й в една чаена лъжичка (или по-малко) подходящ подсладен хранителен продукт. Това обикновено е подходящо за деца над 1 година. **Вижте указанията по-горе.**

- **Ако имате нужда от по-малки дози,** приготвянето на течен Tamiflu от капсули включва допълнителни стъпки. Това е подходящо за по-малки деца, деца с по-малко тегло и бебета: те обикновено имат нужда от доза Tamiflu по-малка от 45 mg. **Вижте указанията по-долу**.

Деца от 1 до 12 години

За да приготвите доза от 45 mg, имате нужда от:
- **Една капсула Tamiflu от 45 mg**
- **Остри ножици**
- **Една малка купа**
- **Чаена лъжичка (лъжичка от 5 ml)**
- **Вода**
- **Сладка храна** за прикриване на горчивия вкус на праха.
  Например: шоколадов сироп или сироп от череши и десертни заливки като сироп от карамел или нуга. Или може да приготвите подсладена вода: смесете една чаена лъжичка вода с три четвърти (3/4) чаена лъжичка захар.

Стъпка 1: Проверете дали дозата е правилна

За да намерите точното количество, което трябва да използвате, намерете теглото на пациента от ляво на таблицата.
Погледнете в дясната колона, за да проверите броя на капсулите, които трябва да дадете на пациента като еднократна доза. Количеството е едно и също, независимо дали е за лечение или профилактика на грип.

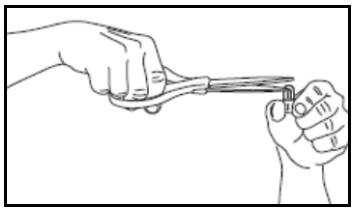
Доза от 45 mg	

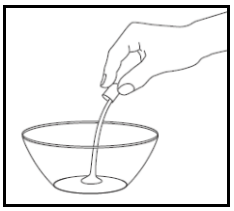
Трябва да използвате само капсули от 45 mg за дози от 45 mg. Не се опитвайте да приготвите доза от 30 mg, 60 mg или 75 mg, като използвате съдържимото на капсули от 45 mg. Вместо това използвайте подходящите капсули.

Тегло	**Доза Tamiflu**	**Брой капсули**
~~До 15 kg~~	~~30 mg~~	**Не използвайте капсули от 45 mg**
15 kg до 23 kg	45 mg	1 капсула
~~23 kg до 40 kg~~	~~60 mg~~	**Не използвайте капсули от 45 mg**

Стъпка 2: Изсипете всичкия прах в купа

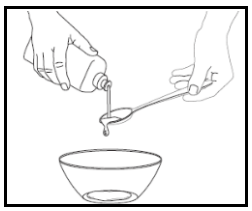
Дръжте **капсулата от 45 mg** в изправено положение над купа и внимателно отрежете заобления връх с ножици. Изсипете всичкия прах в купата.
Внимавайте с праха, защото той може да раздразни кожата и очите Ви.

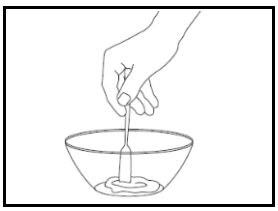




Стъпка 3: Подсладете праха и дайте дозата

Добавете малко количество – не повече от една чаена лъжичка - сладка храна към праха в купата.
Това е, за да се прикрие горчивия вкус на Tamiflu прах.
Разбъркайте добре сместа.





Дайте цялото съдържание на купата на пациента веднага.

Ако е останало малко от сместа в купата, изплакнете я с малко вода и дайте на пациента да я изпие цялата.

Повторете тази процедура всеки път, когато трябва да дадете лекарството.

Кърмачета под 1 година

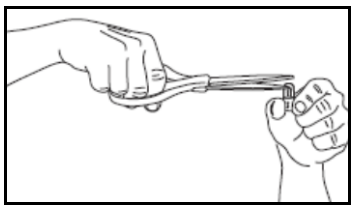
За да приготвите по-малка единична доза, имате нужда от:

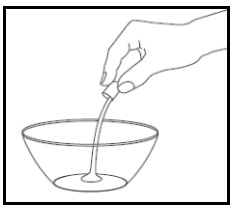
- **Една капсула Tamiflu от 45 mg**
- **Остри ножици**
- **Две малки купи** (използвайте отделен чифт купи за всяко дете)
- **Един голям перорален дозатор** за измерване на водата – дозатор от 5 ml или дозатор от 10 ml
- **Един малък перорален дозатор** с деления от 0,1 ml за даване на дозата
- **Чаена лъжичка (лъжичка от 5 ml)**
- **Вода**

- **Сладка храна** за прикриване на горчивия вкус на Tamiflu.
  Например: шоколадов сироп или сироп от череши и десертни заливки като сироп от карамел или нуга.
  Или може да приготвите подсладена вода: смесете една чаена лъжичка вода с три четвърти (3/4) чаена лъжичка захар.

Стъпка 1: Изсипете всичкия прах в купа

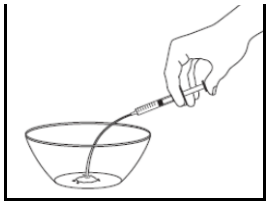
Дръжте **капсулата от 45 mg** в изправено положение над едната от купите и внимателно отрежете заобления връх с ножици. Внимавайте с праха: той може да раздразни кожата и очите Ви.
Изсипете всичкия прах в купата, каквато и доза да приготвяте.
Количеството е едно и също, независимо дали е за лечение или профилактика на грип.





Стъпка 2: Добавете вода, за да се разреди лекарството

Използвайте по-големия дозатор, за да изтеглите **7,5 ml вода.**



Добавете водата към праха в купата.

Разбъркайте сместа с чаената лъжичка в продължение на около 2 минути.

Не се притеснявайте, ако прахът не се разтвори напълно. Неразтвореният прах съдържа само неактивни съставки.

Стъпка 3: Изберете правилното количество за Вашето дете според теглото му

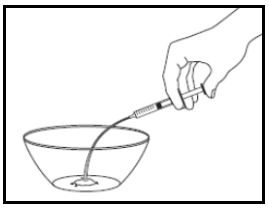
Погледнете за теглото на детето от лявата страна на таблицата.
Колоната от дясно на таблицата показва колко от течната смес трябва да изтеглите.

Кърмачета под 1 година (включително доносени новородени бебета)

Тегло на детето (най-близкото)	**Колко смес трябва да изтеглите**
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg или повече	5,0 ml

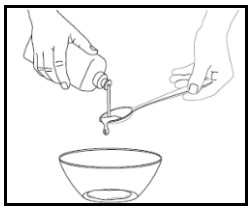
Стъпка 4: Изтеглете течната смес

Уверете се, че имате правилния размер дозатор.
Изтеглете точното количество течна смес от първата купа.
Изтеглете я внимателно, така че да не вкарате въздушни мехурчета.
Внимателно впръскайте точната доза във втората купа.



Стъпка 5: Подсладете и дайте на детето

Добавете малко количество – не повече от една чаена лъжичка - сладка храна във втората купа.
Това е, за да се прикрие горчивия вкус на Tamiflu.
Разбъркайте добре сладката храна и течния Tamiflu.



Дайте цялото съдържание на втората купа (Tamiflu течна смес с добавената сладка храна) на детето веднага.

Ако е останало нещо от сместа във втората купа, изплакнете я с малко вода и я дайте на детето да я изпие цялата. За деца, които не могат да пият от купа, дайте с лъжичка или използвайте шише, за да дадете на детето останалата течност.

Дайте на детето нещо за пиене.

Изхвърлете цялата неизползвана течност, останала в първата купа.

Повторете тази процедура всеки път, когато трябва да дадете лекарството.

Информация само за медицински специалисти

Пациенти, които не могат да поглъщат капсули
Промишлено произведен Tamiflu за перорална суспензия (6 mg/ml) е предпочитаният продукт за педиатрични и възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщането на капсули, или когато са необходими по-ниски дози. В случай, че няма промишлено произведен Tamiflu прах за перорална суспензия, фармацевтът може да приготви суспензия (6 mg/ml) от Tamiflu капсули. Ако няма промишлено произведена суспензия, пациентите може да си приготвят суспензията от капсули вкъщи.

За прилагане на суспензията, приготвена в аптеката и за процедурите за домашно приготвяне, трябва да се предоставят **перорални дозатори** (спринцовки за перорално приложение) с подходящ обем и градуиране. В двата случая правилните обеми трябва да са отбелязани върху дозаторите. За приготвяне в домашни условия, трябва да се осигурят отделни дозатори за вземане на правилния обем вода и за измерване на сместа Tamiflu-вода. За измерване на 5,0 ml вода, трябва да се използват дозатори от 5 ml или 10 ml.

Подходящите обеми на дозатора за вземане на точния обем Tamiflu суспензия (6 mg/ml) са показани по-долу.

Кърмачета под 1 година (включително доносени новородени бебета):

Доза Tamiflu	**Количество Tamiflu суспензия**	**Размер на дозатора, който да се използва (с деления от 0,1 ml)**
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (или 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Листовка: информация за потребителя

Tamiflu 75 mg твърди капсули
озелтамивир (oseltamivir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tamiflu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва

- Tamiflu се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) за **лечение на грип** *(инфлуенца)*. Той може да се използва, когато имате симптоми на грип и е известно, че грипният вирус циркулира в обществото.
- Tamiflu може също да се предписва при възрастни, юноши, кърмачета и деца на възраст над 1 година за **профилактика на грип** според конкретния случай - например, ако сте били в контакт с някой, който има грип.
- Tamiflu може да се предписва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) като **профилактично лечение** при изключителни обстоятелства - например, ако има глобална епидемия от грип (грипна *пандемия*) и сезонната грипна ваксина не осигурява достатъчна защита.

Tamiflu съдържа озелтамивир, който се отнася към група лекарства, наречени *инхибитори на невраминидазата*. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус в организма. Те помагат за облекчаване или предотвратяване на симптомите на грипната вирусна инфекция.

Инфлуенцата, обикновено наричана грип, е инфекция, причинена от вирус. Признаците на грипа често включват внезапно повишена температура (над 37,8°C), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичните периоди грипоподобните симптоми обикновено се причиняват от различен вид заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu

Не приемайте Tamiflu
- **ако сте алергични** *(свръхчувствителни)* към озелтамивир или към някоя от останалите съставки на Tamiflu, изброени в точка 6.

Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася до Вас. **Не приемайте Tamiflu.**

Предупреждения и предпазни мерки
Преди да приемете Tamiflu, непременно уведомете лекаря, който го предписва
- ако сте **алергични към други лекарства**
- ако имате **проблеми с бъбреците**. В такъв случай може да е необходимо дозата Ви да се коригира
- ако имате **тежко заболяване**, което налага незабавно постъпване в болница
- ако **имунната Ви система** не работи
- ако имате хронично **сърдечно заболяване** или **заболяване на дихателните пътища**.

По време на лечението с Tamiflu, **уведомете лекаря незабавно:**
- ако забележите промени в поведението или настроението (*невропсихични инциденти*), особено при деца и юноши. Това може да са признаци на редки, но сериозни нежелани реакции.

Tamiflu не е ваксина против грип
Tamiflu не е ваксина: той лекува инфекцията или предотвратява разпространението на грипния вирус. Ваксината Ви дава антитела срещу вируса. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина и Вашият лекар може да ви предпише и двете.

Други лекарства и Tamiflu
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Това включва лекарства, отпускани без рецепта. Следните лекарства са особено важни:
- хлорпропамид (използва се за лечение на диабет)
- метотрексат (изпозлва се за лечение напр. на ревматоиден артрит)
- фенилбутазон (използва се за лечение на болка и възпаление)
- пробенецид (използва се лечение на подагра)

Бременност и кърмене
Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Ефектите върху кърмачетата на естествено хранене не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Tamiflu няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Tamiflu

Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вземете Tamiflu колкото е възможно по-скоро, най-добре в рамките на два дни от началото на грипните симптоми.

Препоръчителни дози

За лечение на грип, приемайте две дози дневно. Обикновено е удобно да се приема една доза сутрин и една вечер. **Важно е да се завърши целия 5-дневен курс**, дори и ако бързо започнете да се чувствате по-добре.

За профилактика на грип или след като сте били в контакт със заразено лице, приемайте една доза дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е да я вземате сутрин със закуската.

При специални ситуации, като широко разпространение на грипа или при пациенти със слаба имунна система, лечението ще продължи до 6 или 12 седмици.

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло на пациента. Трябва да използвате количеството капсули за перорално приложение или суспензия, което Ви е предписано от лекаря.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
40 kg или повече	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg може да се направи от капсула от 30 mg плюс капсула от 45 mg

Деца от 1 до 12 години

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
10 до 15 kg	30 mg два пъти дневно	30 mg веднъж дневно
Над 15 kg и до 23 kg	45 mg два пъти дневно	45 mg веднъж дневно
Над 23 kg и до 40 kg	60 mg два пъти дневно	60 mg веднъж дневно
Над 40 kg	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg може да се направи от капсула от 30 mg плюс капсула от 45 mg

Кърмачета под 1 година (0 до 12 месеца)
Приложението на Tamiflu при кърмачета на възраст под 1 година, за профилактика на грип по време на грипна епидемия, трябва да се основава на преценката на лекаря, след като се вземе предвид потенциалната полза спрямо потенциалния риск за кърмачето.

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
3 kg до 10+ kg,	3 mg на kg телесно тегло, два пъти дневно	3 mg на kg, веднъж дневно

mg на kg = mg за всеки килограм от телесното тегло на кърмачето. Например:
Ако едно 6-месечно кърмаче тежи 8 kg, дозата е
8 kg x 3mg на kg = 24 mg

Начин на приложение
Поглъщайте капсулите цели, с вода. Не чупете и не дъвчете капсулите.

Tamiflu може да се приема със или без храна, въпреки че приемането му с храна може да намали вероятността от гадене или повръщане.

Хора, на които им е трудно да приемат капсули, може да използват течно лекарство *Tamiflu перорална суспензия*. Ако имате нужда от Tamiflu перорална суспензия, но във Вашата аптека няма такава, може да направите течна форма на Tamiflu от тези капсули. **Вижте "*Приготвяне на течен Tamiflu вкъщи*"** на другата страница.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu
Спрете приема на Tamiflu и се свържете незабавно с лекар или фармацевт.
В повечето случаи на предозиране пациентите не съобщават за нежелани лекарствени реакции. Когато са докладвани нежелани реакции, те са били подобни на тези като при нормалните дози, които са описани в точка 4.
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на течен Tamiflu трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu капсули или течен Tamiflu при деца.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната капсула.

Ако сте спрели приема на Tamiflu
Няма нежелани реакции, когато спрете приема на Tamiflu. Но ако Tamiflu се спре по-рано отколкото Вашият лекар Ви е казал, симптомите на грипа може да се върнат. Винаги завършвайте курса на лечение, предписан от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, може да са предизвикани също и от грипа.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко, откакто Tamiflu е на пазара:
- Анафилактични и анафилактоидни реакции: тежки алергични реакции с подуване на лицето и кожата, сърбящ обрив, ниско кръвно налягане и затруднено дишане
- Чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница): пожълтяване на кожата и бялото на очите, промяна на цвета на изпражненията, промяна в поведението
- Ангионевротичен едем: внезапно тежко подуване на кожата основно в областта на главата и шията, включително очите и езика, със затруднено дишане
- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза: тежка животозастрашаваща алергична реакция, тежко възпаление на кожата и лигавиците, започващо с треска, възпаление на гърлото, умора, кожни обриви, които водят до появата на кожни мехури, обелване, свличане на големи повърхности от кожа, възможни затруднения в дишането и ниско кръвно налягане.
- Кървене от стомашно-чревния тракт: продължително кървене от дебелото черво или плюене на кръв
- Невропсихични нарушения, описани по-долу.

Ако забележите някой от тези симптоми, потърсете незабавно медицинска помощ.

Най-често (много чести и чести) съобщаваните нежелани реакции на Tamiflu са гадене или повръщане, стомашни болки, стомашно разстройство, главоболие и болка. Тези нежелани реакции се наблюдават предимно след първата доза от лекарството и обикновено спират с продължаването на лечението. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарственият продукт се приема с храна.

Редки, но сериозни реакции: потърсете веднага лекарска помощ
(*Те може да засегнат до 1 на 1 000 души*)
По време на лечение с Tamiflu, има съобщения за редки събития, които включват

- Гърчове и делириум, включително променено ниво на съзнание
- Обърканост, необичайно поведение
- Налудности, халюцинации, възбуда, тревожност, кошмари

Тези събития се съобщават предимно при деца и юноши и често започват внезапно и отзвучават бързо. Няколко случая са довели до самонараняване, някои от които с фатален изход. Такива невропсихични събития се съобщават също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

- Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно за поява на описаните по-горе промени в поведението.

Ако забележите някои от тези симптоми, особено при по-млади хора, **потърсете незабавно лекарска помощ.**

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Гадене.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Бронхит
- Херпес на устните
- Кашлица
- Замайване
- Висока температура
- Болка
- Болка в крайниците
- Хрема
- Безсъние
- Възпалено гърло
- Стомашна болка
- Умора
- Пълнота в горната част на корема
- Инфекции на горните дихателни пътища (възпаление на носа, гърлото и синусите)
- Лошо храносмилане
- Повръщане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции
- Променено ниво на съзнание
- Гърч
- Нарушения на сърдечния ритъм
- Леки до тежки нарушения на чернодробната функция
- Кожни реакции (възпаление на кожата, червен и сърбящ обрив, свличане на кожата).

Редки нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Зрителни нарушения.

Деца от 1 до 12 години

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Кашлица
- Запушване на носа
- Повръщане.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)
- Конюнктивит (зачервяване на очите и секреция или болка в окото)
- Възпаление на ухото и други нарушения на ухото
- Главоболие
- Гадене
- Хрема
- Стомашна болка
- Пълнота в горната част на корема
- Лошо храносмилане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпаление на кожата
- Нарушение на тъпанчевата мембрана (тъпанчето).

Кърмачета под 1 година
Съобщените нежелани реакции при кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, са предимно подобни на нежеланите реакции, съобщени при по-големи деца (на възраст 1 година или по-големи). Освен това има съобщения за диария и обрив от пелени.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Обаче,
- **ако Вие или Вашето дете повръщате многократно** или
- **ако симптомите на грип се влошават, или високата температура продължава**

Уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tamiflu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след EXP/Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tamiflu

- Всяка твърда капсула съдържа озелтамивир, еквивалентен на 75 mg озелтамивир.
- Другите съставки са:
  съдържание на капсулата: прежелатинизирано 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)
  печатарско мастило: шеллак (E904), титанов диоксид (E171) и FD и C Blue 2 (индиго кармин E132).

Как изглежда Tamiflu и какво съдържа опаковката
Твърдата капсула от 75 mg се състои от сиво, непрозрачно тяло с отпечатан надпис "ROCHE" и светложълто, непрозрачно капаче с отпечатан надпис "75 mg". Печатните надписи са сини.

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

Притежател на разрешението за употреба и производител
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, 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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

Информация за потребителя

За хора, на които им е трудно да приемат капсули, включително много малки деца, има течно лекарство *Tamiflu перорална суспензия*.

Ако имате нужда от течно лекарство, но не разполагате с такова, суспензия може да се приготви в аптеката от Tamiflu капсули (вижте *Информация за медицински специалисти)*. Този препарат, приготвен в аптеката, е предпочитаният вариант.

Ако няма препарат, приготвен в аптеката, може да си направите течен Tamiflu от тези капсули вкъщи.

Дозата за лечение и профилактика на грип е еднаква. Разликата е в това, колко често се прилага.

Приготвяне на течен Tamiflu вкъщи

- **Ако имате точната капсула** за необходимата доза (за доза 75 mg), ще отворите капсулата и ще разбъркате съдържимото й в една чаена лъжичка (или по-малко) подходящ подсладен хранителен продукт. Това обикновено е подходящо за деца над 1 година. **Вижте указанията по-горе.**

- **Ако имате нужда от по-малки дози,** приготвянето на течен Tamiflu от капсули включва допълнителни стъпки. Това е подходящо за по-малки деца и бебета: те обикновено имат нужда от доза Tamiflu по-малка от 30 mg. **Вижте указанията по-долу.**

Възрастни, юноши на 13 години и по-големи, и деца с тегло над 40 kg.

За да приготвите доза от 75 mg, имате нужда от:
- **Една капсула Tamiflu от 75 mg**
- **Остри ножици**
- **Една малка купа**
- **Чаена лъжичка (лъжичка от 5 ml)**
- **Вода**
- **Сладка храна** за прикриване на горчивия вкус на праха.
  Например: шоколадов сироп или сироп от череши и десертни заливки като сироп от карамел или нуга. Или може да приготвите подсладена вода: смесете една чаена лъжичка вода с три четвърти (3/4) чаена лъжичка захар.

Стъпка 1: Проверете дали дозата е правилна

За да намерите точното количество, което трябва да използвате, намерете теглото на пациента от ляво на таблицата.
Погледнете в дясната колона, за да проверите броя на капсулите, които трябва да дадете на пациента като еднократна доза. Количеството е едно и също, независимо дали е за лечение или профилактика на грип.

Доза от 75 mg	

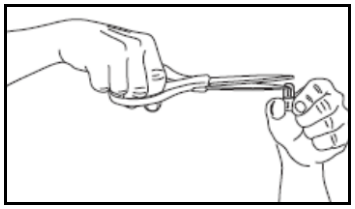
Трябва да използвате само капсули от 75 mg за дози от 75 mg. Не се опитвайте да приготвите доза от 75 mg, като използвате съдържимото на капсули от 30 mg или 45 mg.

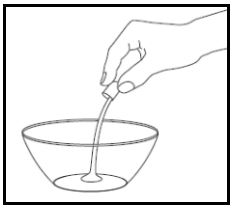
Тегло	Доза Tamiflu	Брой капсули
40 kg и повече	75 mg	1 капсула

Не е за деца, които тежат по-малко от 40 kg
За деца, които тежат по-малко от 40 kg трябва да приготвите доза, по-малка от 75 mg.
Вижте по-долу.

Стъпка 2: Изсипете всичкия прах в купа

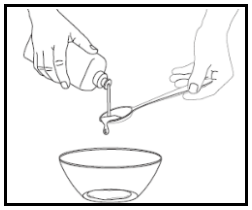
Дръжте **капсулата от 75 mg** в изправено положение над купа и внимателно отрежете заобления връх с ножици.
Изсипете всичкия прах в купата.
Внимавайте с праха, защото той може да раздразни кожата и очите Ви.

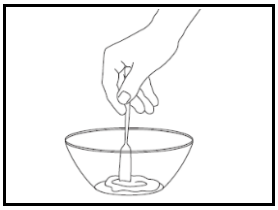




Стъпка 3: Подсладете праха и дайте дозата

Добавете малко количество – не повече от една чаена лъжичка - сладка храна към праха в купата.
Това е, за да се прикрие горчивия вкус на Tamiflu прах.
Разбъркайте добре сместа.





Дайте цялото съдържание на купата на пациента веднага.

Ако е останало малко от сместа в купата, изплакнете я с малко вода и дайте на пациента да я изпие цялата.

Повторете тази процедура всеки път, когато трябва да дадете лекарството.

Кърмачета под 1 година и деца с тегло под 40 kg

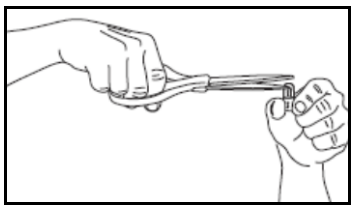
За да приготвите по-малка единична доза, имате нужда от:

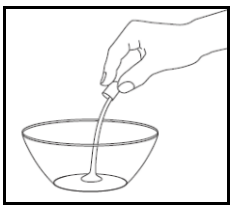
- **Една капсула Tamiflu от 75 mg**
- **Остри ножици**
- **Две малки купи**
- **Един голям перорален дозатор** за измерване на водата – дозатор от 5 или 10 ml
- **Един малък перорален дозатор** с деления от 0,1 ml за даване на дозата
- **Чаена лъжичка (лъжичка от 5 ml)**
- **Вода**

- **Сладка храна** за прикриване на горчивия вкус на Tamiflu.
  Например: шоколадов сироп или сироп от череши и десертни заливки като сироп от карамел или нуга.
  Или може да приготвите подсладена вода: смесете една чаена лъжичка вода с три четвърти (3/4) чаена лъжичка захар.

Стъпка 1: Изсипете всичкия прах в купа

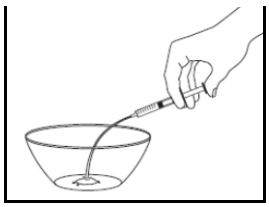
Дръжте **капсулата от 75 mg** в изправено положение над едната от купите и внимателно отрежете заобления връх с ножици. Внимавайте с праха: той може да раздразни кожата и очите Ви.
Изсипете всичкия прах в купата, каквато и доза да приготвяте.
Количеството е едно и също, независимо дали е за лечение или профилактика на грип.





Стъпка 2: Добавете вода, за да се разреди лекарството

Използвайте по-големия дозатор, за да изтеглите 12,5 ml вода.



Добавете водата към праха в купата.

Разбъркайте сместа с чаената лъжичка в продължение на около 2 минути.

Не се притеснявайте, ако прахът не се разтвори напълно. Неразтвореният прах съдържа само неактивни съставки.

Стъпка 3: Изберете правилното количество за Вашето дете според теглото му

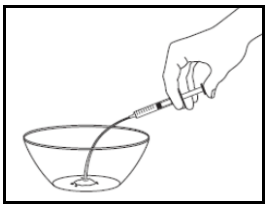
Погледнете за теглото на детето от лявата страна на таблицата.
Колоната от дясно на таблицата показва колко от течната смес трябва да изтеглите.

Кърмачета под 1 година (включително доносени новородени бебета)

Тегло на детето (най-близкото)	**Колко смес трябва да изтеглите**
3 kg	1,5 ml
3,5 kg	1,8 ml
4 kg	2,0 ml
4,5 kg	2,3 ml
5 kg	2,5 ml
5,5 kg	2,8 ml
6 kg	3,0 ml
6,5 kg	3,3 ml
7 kg	3,5 ml
7,5 kg	3,8 ml
8 kg	4,0 ml
8,5 kg	4,3 ml
9 kg	4,5 ml
9,5 kg	4,8 ml
10 kg или повече	5,0 ml

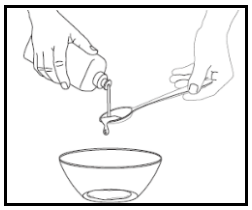
Стъпка 4: Изтеглете течната смес

Уверете се, че имате правилния размер дозатор.
Изтеглете точното количество течна смес от първата купа.
Изтеглете я внимателно, така че да не вкарате въздушни мехурчета.
Внимателно впръскайте точната доза във втората купа.



Стъпка 5: Подсладете и дайте на детето

Добавете малко количество – не повече от една чаена лъжичка - сладка храна във втората купа.
Това е, за да се прикрие горчивия вкус на Tamiflu.
Разбъркайте добре сладката храна и течния Tamiflu.



Дайте цялото съдържание на втората купа (Tamiflu течна смес с добавената сладка храна) на детето веднага.

Ако е останало нещо от сместа във втората купа, изплакнете я с малко вода и я дайте на детето да я изпие цялата. За деца, които не могат да пият от купа, дайте с лъжичка или използвайте шише, за да дадете на детето останалата течност.

Дайте на детето нещо за пиене.

Изхвърлете цялата неизползвана течност, останала в първата купа.

Повторете тази процедура всеки път, когато трябва да дадете лекарството.

Информация само за медицински специалисти

Пациенти, които не могат да поглъщат капсули
Промишлено произведен Tamiflu за перорална суспензия (6 mg/ml) е предпочитаният продукт за педиатрични и възрастни пациенти, които имат затруднения при преглъщането на капсули, или когато са необходими по-ниски дози. В случай, че няма промишлено произведен Tamiflu прах за перорална суспензия, фармацевтът може да приготви суспензия (6 mg/ml) от Tamiflu капсули. Ако няма промишлено произведена суспензия, пациентите може да си приготвят суспензията от капсули вкъщи.

За прилагане на суспензията, приготвена в аптеката и за процедурите за домашно приготвяне, трябва да се предоставят **перорални дозатори** (спринцовки за перорално приложение) с подходящ обем и градуиране. В двата случая правилните обеми трябва да са отбелязани върху дозаторите. За приготвяне в домашни условия, трябва да се осигурят отделни дозатори за вземане на правилния обем вода и за измерване на сместа Tamiflu-вода. За измерване на 12,5 ml вода, трябва да се използва дозатор от 10 ml.

Подходящите обеми на дозатора за вземане на точния обем Tamiflu суспензия (6 mg/ml) са показани по-долу.

Кърмачета под 1 година (включително доносени новородени бебета):

Доза Tamiflu	**Количество Tamiflu суспензия**	**Размер на дозатора, който да се използва (с деления от 0,1 ml)**
9 mg	1,5 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
10 mg	1,7 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
11,25 mg	1,9 ml	2,0 ml (или 3,0 ml)
12,5 mg	2,1 ml	3,0 ml
13,75 mg	2,3 ml	3,0 ml
15 mg	2,5 ml	3,0 ml
16,25 mg	2,7 ml	3,0 ml
18 mg	3,0 ml	3,0 ml (или 5,0 ml)
19,5 mg	3,3 ml	5,0 ml
21 mg	3,5 ml	5,0 ml
22,5 mg	3,8 ml	5,0 ml
24 mg	4,0 ml	5,0 ml
25,5 mg	4,3 ml	5,0 ml
27 mg	4,5 ml	5,0 ml
28,5 mg	4,8 ml	5,0 ml
30 mg	5,0 ml	5,0 ml

Деца над 1 година, с тегло под 40 kg:

Доза Tamiflu	**Количество Tamiflu суспензия**	**Размер на дозатора, който да се използва (с деления от 0,1 ml)**
30 mg	5,0 ml	5,0 ml (или 10,0 ml)
45 mg	7,5 ml	10,0 ml
60 mg	10,0 ml	10,0 ml

Листовка: информация за потребителя

Tamiflu 6 mg/ml прах за перорална суспензия
озелтамивир (oseltamivir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tamiflu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва

- Tamiflu се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) за **лечение на грип** *(инфлуенца)*. Той може да се използва, когато имате симптоми на грип и е известно, че грипният вирус циркулира в обществото.
- Tamiflu може също да се предписва при възрастни, юноши, кърмачета и деца на възраст над 1 година за **профилактика на грип** според конкретния случай - например, ако сте били в контакт с някой, който има грип.
- Tamiflu може да се предписва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) като **профилактично лечение** при изключителни обстоятелства - например, ако има глобална епидемия от грип (грипна *пандемия*) и сезонната грипна ваксина не осигурява достатъчна защита.

Tamiflu съдържа озелтамивир, който се отнася към група лекарства, наречени *инхибитори на невраминидазата*. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус в организма. Те помагат за облекчаване или предотвратяване на симптомите на грипната вирусна инфекция.

Инфлуенцата, обикновено наричана грип, е инфекция, причинена от вирус. Признаците на грипа често включват внезапно повишена температура (над 37,8°C), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичните периоди грипоподобните симптоми обикновено се причиняват от различен вид заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu

Не приемайте Tamiflu
- **ако сте алергични** *(свръхчувствителни)* към озелтамивир или към някоя от останалите съставки на Tamiflu, изброени в точка 6.

Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася до Вас. **Не приемайте Tamiflu.**

Предупреждения и предпазни мерки
Преди да приемете Tamiflu, непременно уведомете лекаря, който го предписва
- ако сте **алергични към други лекарства**
- ако имате **проблеми с бъбреците**. В такъв случай може да е необходимо дозата Ви да се коригира
- ако имате **тежко заболяване**, което налага незабавно постъпване в болница
- ако **имунната Ви система** не работи
- ако имате хронично **сърдечно заболяване** или **заболяване на дихателните пътища**.

По време на лечението с Tamiflu, **уведомете лекаря незабавно:**
- ако забележите промени в поведението или настроението (*невропсихични инциденти*), особено при деца и юноши. Това може да са признаци на редки, но сериозни нежелани реакции.

Tamiflu не е ваксина против грип
Tamiflu не е ваксина: той лекува инфекцията или предотвратява разпространението на грипния вирус. Ваксината Ви дава антитела срещу вируса. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина и Вашият лекар може да ви предпише и двете.

Други лекарства и Tamiflu
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Това включва лекарства, отпускани без рецепта. Следните лекарства са особено важни:
- хлорпропамид (използва се за лечение на диабет)
- метотрексат (изпозлва се за лечение напр. на ревматоиден артрит)
- фенилбутазон (използва се за лечение на болка и възпаление)
- пробенецид (използва се лечение на подагра)

Бременност и кърмене
Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Ефектите върху кърмачетата на естествено хранене не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Tamiflu няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

Tamiflu съдържа фруктоза
Преди да приемете Tamiflu, уведомете Вашия лекар, ако имате наследствена непоносимост към фруктоза. Това лекарство съдържа сорбитол, който е форма на фруктозата.
Сорбитолът може да има слаб лаксативен ефект.

3. Как да приемате Tamiflu

Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Винаги използвайте пероралния дозатор, който е приложен в кутията и е градуиран така, че да показва дозата в милилитри (ml).

Вземете Tamiflu колкото е възможно по-скоро, най-добре в рамките на два дни от началото на грипните симптоми.

Препоръчителни дози

За лечение на грип, приемайте две дози дневно. Обикновено е удобно да се приема една доза сутрин и една вечер. **Важно е да се завърши целия 5-дневен курс**, дори и ако бързо започнете да се чувствате по-добре.

За профилактика на грип или след като сте били в контакт със заразено лице, приемайте една доза дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е да я вземате сутрин със закуската.

При специални ситуации, като широко разпространение на грипа или при пациенти със слаба имунна система, лечението ще продължи до 6 или 12 седмици.

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло на пациента. Трябва да използвате количеството Tamiflu, което Ви е предписано от лекаря. Хора, които имат затруднение с приема на капсули, могат да използват перорална суспензия. Вижте инструкциите на следващата страница за приготвяне и даване на дозата.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
40 kg или повече	12,5 ml два пъти дневно	12,5 ml веднъж дневно

12,5 ml се приготвя от доза от 5 ml плюс доза от 7,5 ml

Деца от 1 до 12 години

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
10 kg до 15 kg	5,0 ml два пъти дневно	5,0 ml веднъж дневно
Над 15 kg, до 23 kg	7,5 ml два пъти дневно	7,5 ml веднъж дневно
Над 23 kg, до 40 kg	10,0 ml два пъти дневно	10,0 ml веднъж дневно
Над 40 kg	12,5 ml два пъти дневно	12,5 ml веднъж дневно

Кърмачета под 1 година (0 до 12 месеца)
Приложението на Tamiflu при кърмачета на възраст под 1 година, за профилактика на грип по време на грипна епидемия, трябва да се основава на преценката на лекаря, след като се вземе предвид потенциалната полза спрямо потенциалния риск за кърмачето.
За определяне на дозата при кърмачета на възраст под 1 година, за които са необходими 1-3 ml Tamiflu перорална суспензия, трябва да се използва перорален дозатор от 3 ml (градуиран на деления от 0,1 ml).

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*	**Размер на дозатора, който да се използва**
3 kg	1,5 ml два пъти дневно	1,5 ml веднъж дневно	3 ml
3,5 kg	1,8 ml два пъти дневно	1,8 ml веднъж дневно	3 ml
4 kg	2,0 ml два пъти дневно	2,0 ml веднъж дневно	3 ml
4,5 kg	2,3 ml два пъти дневно	2,3 ml веднъж дневно	3 ml
5 kg	2,5 ml два пъти дневно	2,5 ml веднъж дневно	3 ml
5,5 kg	2,8 ml два пъти дневно	2,8 ml веднъж дневно	3 ml
6 kg	3,0 ml два пъти дневно	3,0 ml веднъж дневно	3 ml
> 6 до 7 kg	3,5 ml два пъти дневно	3,5 ml веднъж дневно	10 ml
> 7 до 8 kg	4,0 ml два пъти дневно	4,0 ml веднъж дневно	10 ml
> 8 до 9 kg	4,5 ml два пъти дневно	4,5 ml веднъж дневно	10 ml
> 9 до 10 kg	5,0 ml два пъти дневно	5,0 ml веднъж дневно	10 ml

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu
Спрете приема на Tamiflu и се свържете незабавно с лекар или фармацевт.
В повечето случаи на предозиране пациентите не съобщават за нежелани лекарствени реакции. Когато са докладвани нежелани реакции, те са били подобни на тези като при нормалните дози, които са описани в точка 4.
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на течен Tamiflu трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu капсули или течен Tamiflu при деца.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната доза.

Ако сте спрели приема на Tamiflu
Няма нежелани реакции, когато спрете приема на Tamiflu. Но ако Tamiflu се спре по-рано отколкото Вашият лекар Ви е казал, симптомите на грипа може да се върнат. Винаги завършвайте курса на лечение, предписан от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, може да са предизвикани също и от грипа.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко, откакто Tamiflu е на пазара:

- Анафилактични и анафилактоидни реакции: тежки алергични реакции с подуване на лицето и кожата, сърбящ обрив, ниско кръвно налягане и затруднено дишане
- Чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница): пожълтяване на кожата и бялото на очите, промяна на цвета на изпражненията, промяна в поведението
- Ангионевротичен едем: внезапно тежко подуване на кожата основно в областта на главата и шията, включително очите и езика, със затруднено дишане
- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза: тежка животозастрашаваща алергична реакция, тежко възпаление на кожата и лигавиците, започващо с треска, възпаление на гърлото, умора, кожни обриви, които водят до появата на кожни мехури, обелване, свличане на големи повърхности от кожа, възможни затруднения в дишането и ниско кръвно налягане.
- Кървене от стомашно-чревния тракт: продължително кървене от дебелото черво или плюене на кръв
- Невропсихични нарушения, описани по-долу.

Ако забележите някой от тези симптоми, потърсете незабавно медицинска помощ.

Най-често (много чести и чести) съобщаваните нежелани реакции на Tamiflu са гадене или повръщане, стомашни болки, стомашно разстройство, главоболие и болка. Тези нежелани реакции се наблюдават предимно след първата доза от лекарството и обикновено спират с продължаването на лечението. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарственият продукт се приема с храна.

Редки, но сериозни реакции: потърсете веднага лекарска помощ
(*Те може да засегнат до 1 на 1 000 души*)
По време на лечение с Tamiflu, има съобщения за редки събития, които включват

- Гърчове и делириум, включително променено ниво на съзнание
- Обърканост, необичайно поведение
- Налудности, халюцинации, възбуда, тревожност, кошмари

Тези събития се съобщават предимно при деца и юноши и често започват внезапно и отзвучават бързо. Няколко случая са довели до самонараняване, някои от които с фатален изход. Такива невропсихични събития се съобщават също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

- Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно за поява на описаните по-горе промени в поведението.

Ако забележите някои от тези симптоми, особено при по-млади хора, **потърсете незабавно лекарска помощ.**

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Гадене.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)

- Бронхит
- Херпес на устните
- Кашлица
- Замайване
- Висока температура
- Болка
- Болка в крайниците

- Хрема
- Безсъние
- Възпалено гърло
- Стомашна болка
- Умора
- Пълнота в горната част на корема
- Инфекции на горните дихателни пътища (възпалени нос, гърло и синуси)
- Лошо храносмилане
- Повръщане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Алергични реакции
- Променено ниво на съзнание
- Гърч
- Нарушения на сърдечния ритъм
- Леки до тежки нарушения на чернодробната функция
- Кожни реакции (възпаление на кожата, червен и сърбящ обрив, свличане на кожата).

Редки нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Зрителни нарушения.

Деца от 1 до 12 години

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Кашлица
- Запушване на носа
- Повръщане.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)
- Конюнктивит (зачервяване на очите и секреция или болка в окото)
- Възпаление на ухото и други нарушения на ухото
- Главоболие
- Гадене
- Хрема
- Стомашна болка
- Пълнота в горната част на корема
- Лошо храносмилане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпаление на кожата
- Нарушение на тъпанчевата мембрана (тъпанчето).

Кърмачета под 1 година
Съобщените нежелани реакции при кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, са предимно подобни на нежеланите реакции, съобщени при по-големи деца (на възраст 1 година или по-големи). Освен това има съобщения за диария и обрив от пелени.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Обаче,

- **ако Вие или Вашето дете повръщате многократно** или
- **ако симптомите на грип се влошават или високата температура продължава**

Уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tamiflu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Прах: Да не се съхранява над 30°C.
След приготвяне, да се съхранява под 25° C в продължение на 10 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tamiflu

- Активното вещество е озелтамивир (6 mg/ml озелтамивир след разтваряне).
- Другите съставки са: сорбитол (E420), натриев дихидроген цитрат (E331[a]), ксантанова гума (E415), натриев бензоат (E211), захарин натрий (E954), титанов диоксид (E171) и аромат на плодове (включващ малтодекстрини [царевица], пропиленгликол, гума арабика E414 и натурално-идентични аромати [състоящи се предимно от аромат на банан, ананас и праскова]).

Как изглежда Tamiflu и какво съдържа опаковката

Прах за перорална суспензия

Прахът представлява гранулат или слегнал се гранулат с бял до светложълт цвят.

Tamiflu 6 mg/ml прах за перорална суспензия се предлага в бутилка, съдържаща 13 g прах, който трябва да се смеси с 55 ml вода.

Кутията съдържа и 1 пластмасова мерителна каничка (55 ml), 1 пластмасов адаптор за бутилка (за да Ви улесни да изтеглите лекарството в дозатора), 1 пластмасов перорален дозатор от 3 ml и 1 пластмасов перорален дозатор от 10 ml (за да приемете правилното количество от лекарството през устата). Върху пероралния дозатор има означения за дозата на лекарството в милилитри (ml) (вижте фигурите в *Указания за потребителя*).

За подробности относно приготвянето на пероралната суспензия и как да отмерите и да приемете лекарството, прочетете *Указания за потребителя,* на следващата страница.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, 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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : http://www.ema.europa.eu.

Указания за потребителя

Има два етапа за приемане на Tamiflu перорална суспензия.

1 етап: Пригответе нова бутилка от лекарството

Когато си вземате рецептата, Вашият фармацевт може да е приготвил лекарството за Вас. Ако не е, Вие може лесно да го направите сами. Вижте първия набор от указания.
Необходимо е да направите това само веднъж, в началото на курса на лечение.

2 етап: Измерете и дайте точната доза

Разклатете добре суспензията и изтеглете подходящата препоръчителна доза в дозатора. Вижте втория набор от указания. Вие ще трябва да правите това всеки път, когато имате нужда от доза.

1 етап: Пригответе нова бутилка от лекарството

Ще имате нужда от:

- Бутилката, съдържаща Tamiflu прах (в опаковката на лекарството)
- Капачката на бутилката (в опаковката на лекарството)
- Пластмасова мерителна каничка (в опаковката на лекарството)
- Пластмасовия адаптор за бутилката (в опаковката на лекарството)
- Вода

- **Потупайте бутилката, за да се разрохка праха**
  Потупайте леко затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.

- **Използвайте каничката, за да отмерите 55 ml вода**
  Мерителната каничка, предоставена в опаковката, има маркирана линия, която показва точното количество.
  Напълнете я с вода до означеното ниво.

- **Добавете цялото количество вода, затворете и разклатете**
  Изсипете цялото количество вода от каничката в бутилката върху праха.
  Винаги използвайте 55 ml вода, независимо от дозата, която Ви е необходима.
  Поставете обратно капачката на бутилката. Разклатете добре бутилката в продължение на 15 секунди.

- **Натиснете адаптора**
  Отворете бутилката и натиснете адаптора за бутилката здраво в гърлото й.

- **Затворете бутилката отново**
  Завинтете плътно капачката върху горната част на бутилката, която вече включва и адаптора.
  Така ще е сигурно, че адапторът за бутилката приляга правилно в бутилката.

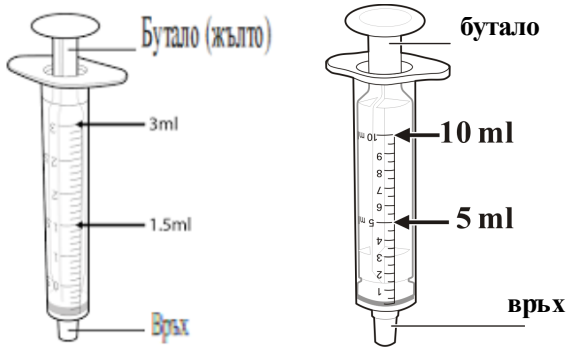
Сега вече имате бутилка с Tamiflu перорална суспензия, готова за измерване на доза. Не трябва да я приготвяте отново, освен ако не започвате нова бутилка.

2 етап: Измерете и дайте точната доза

Ще имате нужда от:

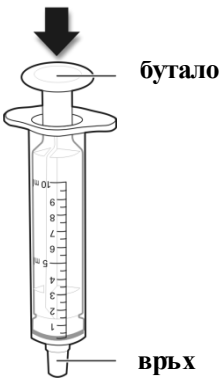
- **Бутилка от приготвения Tamiflu перорална суспензия**
- **В зависимост от необходимата доза, ще имате нужда от пероралния дозатор от 3 ml (жълто бутало с деления от 0,1 ml) или пероралния дозатор от 10 ml (бяло бутало с деления от 0,5 ml) от опаковката на лекарсвото.**
- За дози от 1,0 ml до 3,0 ml трябва да се използва пероралния дозатор от 3 ml. За дози над 3,0 ml до 10 ml, трябва да се използва пероралния дозатор от 10 ml.

Винаги използвайте пероралния дозатор, приложен с Вашето лекарство, за да измерите точната доза.

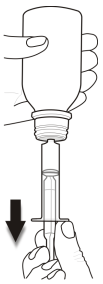


- **Разклатете бутилката**
  Проверете дали капачката е сигурна и след това разклатете бутилката Tamiflu перорална суспензия.
  Винаги разклащайте добре преди употреба.

- **Пригответе пероралния дозатор**
  В зависимост от необходимата доза, използвайте дозатора от 3 ml (жълто бутало) или пероралния дозатор от 10 ml (бяло бутало), приложени в опаковката.
  Натиснете буталото докрай към върха на дозатора.



- **Напълнете дозатора с точната доза**
  Развийте капачката от бутилката.
  Вкарайте върха на дозатора в адаптора за бутилката.
  След това **обърнете целия комплект надолу** (бутилката и дозатора заедно).



  Бавно издърпайте буталото, за да изтеглите лекарството в дозатора.
  Спрете до делението, което показва нужната Ви доза.
  Изправете целия комплект отново**.**
  Махнете дозатора от бутилката.

- **Дайте лекарството в устата**
  Изсипете суспензията направо в устата, като натискате буталото на дозатора.
  Уверете се, че лекарството е погълнато.
  Можете да пиете и да ядете след приема на лекарството.

- **Затворете бутилката, съхранявайте я на безопасно място**
  Поставете обратно капачката на бутилката. Съхранявайте я на място, недостъпно за деца.

  Съхранявайте лекарството под 25 ºC до 10 дни. Вижте 5 *Как да съхранявате Tamiflu* на следващата страница.

Разглобете дозатора веднага след приема и изплакнете двете му части с течаща чешмяна вода.

Листовка: информация за потребителя

Tamiflu 12 mg/ml прах за перорална суспензия
озелтамивир (oseltamivir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu
3. Как да приемате Tamiflu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tamiflu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tamiflu и за какво се използва

- Tamiflu се използва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) за **лечение на грип** *(инфлуенца)*. Той може да се използва, когато имате симптоми на грип и е известно, че грипният вирус циркулира в обществото.
- Tamiflu може също да се предписва при възрастни, юноши, кърмачета и деца на възраст над 1 година за **профилактика на грип** според конкретния случай - например, ако сте били в контакт с някой, който има грип.
- Tamiflu може да се предписва при възрастни, юноши, деца и кърмачета (включително доносени новородени бебета) като **профилактично лечение** при изключителни обстоятелства - например, ако има глобална епидемия от грип (грипна *пандемия*) и сезонната грипна ваксина не осигурява достатъчна защита.

Tamiflu съдържа озелтамивир, който се отнася към група лекарства, наречени *инхибитори на невраминидазата*. Тези лекарства предотвратяват разпространението на грипния вирус в организма. Те помагат за облекчаване или предотвратяване на симптомите на грипната вирусна инфекция.

Инфлуенцата, обикновено наричана грип, е инфекция, причинена от вирус. Признаците на грипа често включват внезапно повишена температура (над 37,8°C), кашлица, хрема, главоболие, мускулни болки и много силна умора. Тези симптоми може да са предизвикани и от други инфекции. Истинската грипна инфекция се появява само по време на ежегодните епидемии, когато грипните вируси се разпространяват в обществото. Извън епидемичните периоди грипоподобните симптоми обикновено се причиняват от различен вид заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tamiflu

Не приемайте Tamiflu
- **ако сте алергични** *(свръхчувствителни)* към озелтамивир или към някоя от останалите съставки на Tamiflu, изброени в точка 6.

Говорете с Вашия лекар, ако това се отнася до Вас. **Не приемайте Tamiflu.**

Предупреждения и предпазни мерки
Преди да приемете Tamiflu, непременно уведомете лекаря, който го предписва
- ако сте **алергични към други лекарства**
- ако имате **проблеми с бъбреците**. В такъв случай може да е необходимо дозата Ви да се коригира
- ако имате **тежко заболяване**, което налага незабавно постъпване в болница
- ако **имунната Ви система** не работи
- ако имате хронично **сърдечно заболяване** или **заболяване на дихателните пътища**.

По време на лечението с Tamiflu, **уведомете лекаря незабавно:**
- ако забележите промени в поведението или настроението (*невропсихични инциденти*), особено при деца и юноши. Това може да са признаци на редки, но сериозни нежелани реакции.

Tamiflu не е ваксина против грип
Tamiflu не е ваксина: той лекува инфекцията или предотвратява разпространението на грипния вирус. Ваксината Ви дава антитела срещу вируса. Tamiflu няма да промени ефективността на противогрипната ваксина и Вашият лекар може да ви предпише и двете.

Други лекарства и Tamiflu
Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Това включва лекарства, отпускани без рецепта. Следните лекарства са особено важни:
- хлорпропамид (използва се за лечение на диабет)
- метотрексат (изпозлва се за лечение напр. на ревматоиден артрит)
- фенилбутазон (използва се за лечение на болка и възпаление)
- пробенецид (използва се лечение на подагра)

Бременност и кърмене
Трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Ефектите върху кърмачетата на естествено хранене не са известни. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, за да може лекарят да реши дали Tamiflu е подходящ за Вас.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Tamiflu няма ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

Tamiflu съдържа фруктоза
Преди да приемете Tamiflu, уведомете Вашия лекар, ако имате наследствена непоносимост към фруктоза. Това лекарство съдържа сорбитол, който е форма на фруктозата.
Сорбитолът може да има слаб лаксативен ефект.

3. Как да приемате Tamiflu

Приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Винаги използвайте пероралния дозатор, който е приложен в кутията и е градуиран така, че да показва дозата в милиграми (mg).

Вземете Tamiflu колкото е възможно по-скоро, най-добре в рамките на два дни от началото на грипните симптоми.

Препоръчителни дози

За лечение на грип, приемайте две дози дневно. Обикновено е удобно да се приема една доза сутрин и една вечер. **Важно е да се завърши целия 5-дневен курс**, дори и ако бързо започнете да се чувствате по-добре.

За профилактика на грип или след като сте били в контакт със заразено лице, приемайте една доза дневно в продължение на 10 дни. Най-добре е да я вземате сутрин със закуската.

При специални ситуации, като широко разпространение на грипа или при пациенти със слаба имунна система, лечението ще продължи до 6 или 12 седмици.

Препоръчителната доза се основава на телесното тегло на пациента. Трябва да използвате количеството Tamiflu, което Ви е предписано от лекаря. Хора, които имат затруднение с приема на капсули, могат да използват перорална суспензия. Вижте инструкциите на следващата страница за приготвяне и даване на дозата.

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
40 kg или повече	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg се приготвя от доза от 30 mg плюс доза от 45 mg

Деца от 1 до 12 години

Телесно тегло	**Лечение на грип:** доза за *5 дни*	**Профилактика на грип:** доза за *10 дни*
10 kg до 15 kg	30 mg два пъти дневно	30 mg веднъж дневно
Над 15 kg, до 23 kg	45 mg два пъти дневно	45 mg веднъж дневно
Над 23 kg, до 40 kg	60 mg два пъти дневно	60 mg веднъж дневно
Над 40 kg	75 mg два пъти дневно	75 mg веднъж дневно

75 mg се приготвя от доза от 30 mg плюс доза от 45 mg

Кърмачета под 1 година
Тази форма не е подходяща за кърмачета на възраст под 1 година.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tamiflu
Спрете приема на Tamiflu и се свържете незабавно с лекар или фармацевт.
В повечето случаи на предозиране пациентите не съобщават за нежелани лекарствени реакции. Когато са докладвани нежелани реакции, те са били подобни на тези като при нормалните дози, които са описани в точка 4.
По-често се съобщават случаи на предозиране при деца, отколкото при възрастни и юноши. Приготвянето на течен Tamiflu трябва да става внимателно, както и приложението на Tamiflu капсули или течен Tamiflu при деца.

Ако сте пропуснали да приемете Tamiflu
Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропусната доза.

Ако сте спрели приема на Tamiflu
Няма нежелани реакции, когато спрете приема на Tamiflu. Но ако Tamiflu се спре по-рано отколкото Вашият лекар Ви е казал, симптомите на грипа може да се върнат. Винаги завършвайте курса на лечение, предписан от Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Много от нежеланите реакции, изброени по-долу, може да са предизвикани също и от грипа.

Следните сериозни нежелани реакции са съобщавани рядко, откакто Tamiflu е на пазара:

- Анафилактични и анафилактоидни реакции: тежки алергични реакции с подуване на лицето и кожата, сърбящ обрив, ниско кръвно налягане и затруднено дишане
- Чернодробни нарушения (фулминантен хепатит, нарушение на чернодробната функция и жълтеница): пожълтяване на кожата и бялото на очите, промяна на цвета на изпражненията, промяна в поведението
- Ангионевротичен едем: внезапно тежко подуване на кожата основно в областта на главата и шията, включително очите и езика, със затруднено дишане
- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза: тежка животозастрашаваща алергична реакция, тежко възпаление на кожата и лигавиците, започващо с треска, възпаление на гърлото, умора, кожни обриви, които водят до появата на кожни мехури, обелване, свличане на големи повърхности от кожа, възможни затруднения в дишането и ниско кръвно налягане.
- Кървене от стомашно-чревния тракт: продължително кървене от дебелото черво или плюене на кръв
- Невропсихични нарушения, описани по-долу.

Ако забележите някой от тези симптоми, потърсете незабавно медицинска помощ.

Най-често (много чести и чести) съобщаваните нежелани реакции на Tamiflu са гадене или повръщане, стомашни болки, стомашно разстройство, главоболие и болка. Тези нежелани реакции се наблюдават предимно след първата доза от лекарството и обикновено спират с продължаването на лечението. Честотата на тези реакции се намалява, ако лекарственият продукт се приема с храна.

Редки, но сериозни реакции: потърсете веднага лекарска помощ
(*Те може да засегнат до 1 на 1 000 души*)
По време на лечение с Tamiflu, има съобщения за редки събития, които включват

- Гърчове и делириум, включително променено ниво на съзнание
- Обърканост, необичайно поведение
- Налудности, халюцинации, възбуда, тревожност, кошмари

Тези събития се съобщават предимно при деца и юноши и често започват внезапно и отзвучават бързо. Няколко случая са довели до самонараняване, някои от които с фатален изход. Такива невропсихични събития се съобщават също и при пациенти с грип, които не са приемали Tamiflu.

- Пациентите, особено деца и юноши, трябва да се наблюдават внимателно за поява на описаните по-горе промени в поведението.

Ако забележите някои от тези симптоми, особено при по-млади хора, **потърсете незабавно лекарска помощ.**

Възрастни и юноши на 13 години и по-големи

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Гадене.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)
- Бронхит
- Херпес на устните
- Кашлица
- Замайване
- Висока температура
- Болка
- Болка в крайниците
- Хрема
- Безсъние
- Възпалено гърло
- Стомашна болка
- Умора
- Пълнота в горната част на корема
- Инфекции на горните дихателни пътища (възпалени нос, гърло и синуси)
- Лошо храносмилане
- Повръщане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Алергични реакции
- Променено ниво на съзнание
- Гърч
- Нарушения на сърдечния ритъм
- Леки до тежки нарушения на чернодробната функция
- Кожни реакции (възпаление на кожата, червен и сърбящ обрив, свличане на кожата).

Редки нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 1 000 души)
- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Зрителни нарушения.

Деца от 1 до 12 години

Много чести нежелани реакции
(може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- Кашлица
- Запушване на носа
- Повръщане.

Чести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 10 души)
- Конюнктивит (зачервяване на очите и секреция и болка в окото)
- Възпаление на ухото и други нарушения на ухото
- Главоболие
- Гадене
- Хрема
- Стомашна болка
- Пълнота в горната част на корема
- Лошо храносмилане.

Нечести нежелани реакции
(може да засегнат до 1 на 100 души)
- Възпаление на кожата
- Нарушение на тъпанчевата мембрана (тъпанчето).

Кърмачета под 1 година
Съобщените нежелани реакции при кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, са предимно подобни на нежеланите реакции, съобщени при по-големи деца (на възраст 1 година или по-големи). Освен това има съобщения за диария и обрив от пелени.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Обаче,
- **ако Вие или Вашето дете повръщате многократно** или
- **ако симптомите на грип се влошават или високата температура продължава**

Уведомете Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tamiflu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Прах: Да не се съхранява над 30°C.
След приготвяне, да се съхранява под 25° C в продължение на 10 дни или в хладилник (2 °C - 8 °C) в продължение на 17 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tamiflu
- Активното вещество е озелтамивир (12 mg/ml озелтамивир след разтваряне).
- Другите съставки са: сорбитол (E420), натриев дихидроген цитрат (E331[a]), ксантанова гума (E415), натриев бензоат (E211), захарин натрий (E954), титанов диоксид (E171) и аромат на плодове (включващ малтодекстрини [царевица], пропиленгликол, гума арабика E414 и натурално идентични аромати [състоящи се предимно от аромат на банан, ананас и праскова]).

Как изглежда Tamiflu и какво съдържа опаковката

Прах за перорална суспензия

Прахът представлява гранулат или слегнал се гранулат с бял до светложълт цвят.

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

Кутията съдържа и 1 пластмасова мерителна каничка (52 ml), 1 пластмасов адаптор за бутилка (за да Ви улесни 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 фигурите в *Указания за потребителя*).

За подробности относно приготвянето на пероралната суспензия и как да отмерите и да приемете лекарството, прочетете *Указания за потребителя,* на следващата страница.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, 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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : http://www.ema.europa.eu.

Указания за потребителя

Има два етапа за приемане на Tamiflu перорална суспензия.

1 етап: Пригответе нова бутилка от лекарството

Когато си вземате рецептата, Вашият фармацевт може да е приготвил лекарството за Вас. Ако не е, Вие може лесно да го направите сами. Вижте първия набор от указания.
Необходимо е да направите това само веднъж, в началото на курса на лечение.

2 етап: Измерете и дайте точната доза

Разклатете добре суспензията и изтеглете подходящата препоръчителна доза в дозатора. Вижте втория набор от указания. Вие ще трябва да правите това всеки път, когато имате нужда от доза.

1 етап: Пригответе нова бутилка от лекарството

Ще имате нужда от:

- Бутилката, съдържаща Tamiflu прах (в опаковката на лекарството)
- Капачката на бутилката (в опаковката на лекарството)
- Пластмасова мерителна каничка (в опаковката на лекарството)
- Пластмасовия адаптор за бутилката (в опаковката на лекарството)
- Вода

- **Потупайте бутилката, за да се разрохка праха**
  Потупайте леко затворената бутилка няколко пъти, за да се разрохка прахът.

- **Използвайте каничката, за да отмерите 52 ml вода**
  Мерителната каничка, предоставена в опаковката, има маркирана линия, която показва точното количество.
  Напълнете я с вода до означеното ниво.

- **Добавете цялото количество вода, затворете и разклатете**
  Изсипете цялото количество вода от каничката в бутилката върху праха.
  Винаги използвайте 52 ml вода, независимо от дозата, която Ви е необходима.
  Поставете обратно капачката на бутилката. Разклатете добре бутилката в продължение на 15 секунди.

- **Натиснете адаптора**
  Отворете бутилката и вкарайте адаптора в гърлото й като го натискате силно.

- **Затворете бутилката отново**
  Завинтете плътно капачката върху горната част на бутилката, която вече включва и адаптора.
  Така ще е сигурно, че адапторът за бутилката приляга правилно в бутилката.

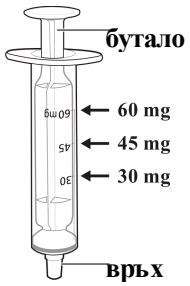
Сега вече имате бутилка с Tamiflu перорална суспензия, готова за измерване на доза. Не трябва да я приготвяте отново, освен ако не започвате нова бутилка.

2 етап: Измерете и дайте точната доза

Ще имате нужда от:

- **Бутилка от приготвения Tamiflu перорална суспензия**
- **Пероралния дозатор от опаковката на лекарството.**

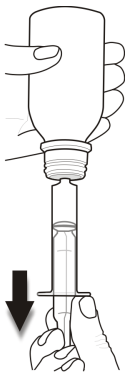
Винаги използвайте пероралния дозатор, приложен с Вашето лекарство, за да измерите точната доза.
Върху него са означени три различни дози: 30 mg, 45 mg и 60 mg.



- **Разклатете бутилката**
  Проверете дали капачката е сигурна и след това разклатете бутилката Tamiflu перорална суспензия.
  Винаги разклащайте добре преди употреба.

- **Пригответе пероралния дозатор**
  Използвайте пероралния дозатор, приложен в опаковката.
  Натиснете буталото докрай към върха на дозатора.

- **Напълнете дозатора с точната доза**
  Развийте капачката от бутилката.
  Вкарайте върха на дозатора в адаптора за бутилката.
  След това **обърнете целия комплект надолу** (бутилката и дозатора заедно).



  Бавно издърпайте буталото, за да изтеглите лекарството в дозатора.
  Спрете до делението, което показва нужната Ви доза.
  Изправете целия комплект отново**.**
  Махнете дозатора от бутилката.

- **Дайте лекарството в устата**
  Изсипете суспензията направо в устата, като натискате буталото на дозатора.
  Уверете се, че лекарството е погълнато.
  Можете да пиете и да ядете след приема на лекарството.

  Затворете бутилката, съхранявайте я на безопасно място
  Поставете обратно капачката на бутилката. Съхранявайте я на място, недостъпно за деца.

  Съхранявайте лекарството под 25 ºC до 10 дни. Вижте 5 *Как да съхранявате Tamiflu* на следващата страница.

Разглобете дозатора веднага след приема и изплакнете двете му части с течаща чешмяна вода.